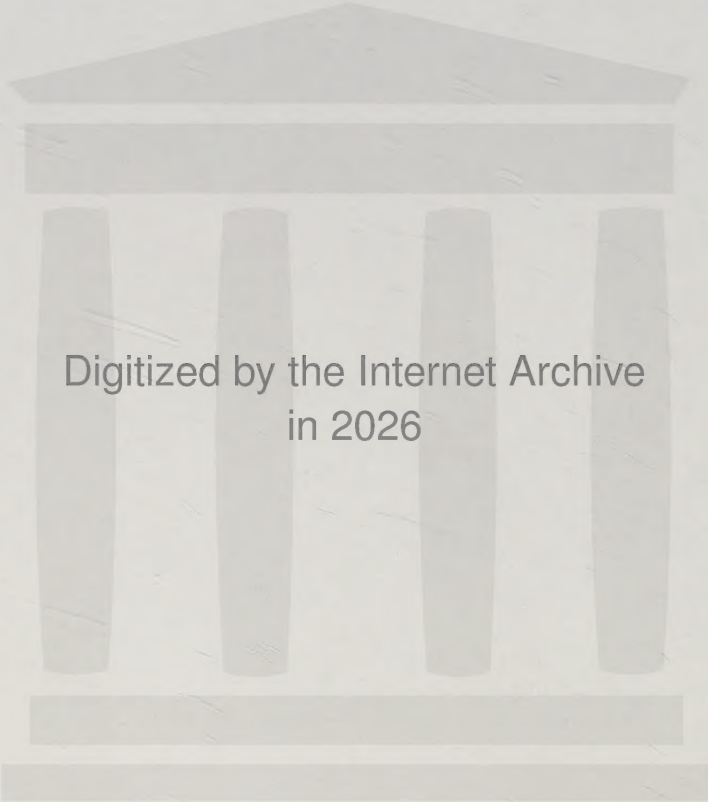




Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554616_0036

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK INNENSTADT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: Professor Dr. E. BUCHBORN

GROWTH - HORMONE - RELEASING - FACTOR (GRF):
UNTERSUCHUNGEN AN GESUNDEN KONTROLLPERSONEN
UND PATIENTEN MIT HYPOTHALAMISCH - HYPOPHYSÄREN
STÖRUNGEN

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
AN DER LUDWIG - MAXIMILIANS - UNIVERSITÄT MÜNCHEN

vorgelegt von
Regina Hartl
aus Moosburg

1986

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. K. von Werder

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juni 1986

**Meinen Eltern
gewidmet**

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Aufklärung der Struktur des humanen pankreatischen Wachstumshormon-Releasing Hormons	1
1.2. In-vitro- und in-vivo-Befunde mit GRF	3
1.3. Problemstellung	3
2. METHODIK	5
2.1. GRF-Präparationen	5
2.2. Durchführung des GRF-Tests	5
2.3. Hormonbestimmungen	5
2.4. Methodik	6
2.4.1. hGH-RIA	6
2.4.2. PRL-RIA	6
2.4.3. GRF-RIA	6
2.4.4. Andere Hormon-RIA's	7
2.5. Probandenkollektiv	7
2.5.1. Gesunde Versuchspersonen	7
2.5.2. Akromegale Patienten	7
2.5.3. Patienten mit hypothalamisch-hypophysärer Insuffizienz	7
2.6. Statistische Auswertung	7
3. ERGEBNISSE	9
3.1. Kontrollkollektiv	9
3.1.1. GRF-Test mit 100 µg	10
3.1.2. Dosis-Wirkungs-Beziehung	14
3.1.2.1. Beziehung zwischen GRF-Dosis und hGH-Serumspiegel	14
3.1.2.2. Verhältnis von injiziertem und gemessenem GRF	16
3.1.3. Vergleich von GRF-Test und IHT	18
3.2. Akromegale Patienten	20
3.2.1. GRF-Test mit 100 µg	20
3.2.2. Gigantismus aufgrund eines ectopen GRF-produzierenden Tumors	23

3.2.3.	GRF-Tests bei Akromegalen und Kontrollpersonen im Vergleich	23
3.2.4.	GRF-Test und andere HVL-Funktionstests	26
3.2.5.	Prä- und postoperative GRF-Tests	29
3.3.	Patienten mit hypothalamisch-hypophysärer Insuffizienz unterschiedlicher Genese	34
3.3.1.	Tests mit 100 µg GRF	36
3.3.2.	Vergleich mit dem Kontrollkollektiv	37
3.3.3.	GRF-Test, CRF-Test und IHT	37
3.3.4.	Vergleich prä- und postoperativer GRF-Tests	42
4.	DISKUSSION	44
5.	ZUSAMMENFASSUNG	51
6.	LITERATURVERZEICHNIS	53

1. EINLEITUNG

1.1. Aufklärung der Struktur des humanen pankreatischen Wachstumshormon-Releasing Hormons

Die Bemühungen um die Aufklärung der Aminosäuresequenz eines menschlichen Wachstumshormon-Releasing-Hormons scheiterten lange Zeit an seiner geringen Menge im Hypothalamus und seiner kurzen Halbwertszeit (17). Die Existenz dieses Growth Hormone Releasing Factors (= GRF) wurde aber schon 1960 von Reichlin (28) vermutet. Ergebnisse aus Versuchen mit Hypothalamusextrakten, die in vitro die Freisetzung von Wachstumshormon (= human Growth Hormon = hGH) aus Hypophysenzellkulturen bewirkten, bekräftigten diese Hypothese (10, 11). Dabei konnte zwar die quantitative Aminosäurezusammensetzung, nicht aber die Sequenz aufgeklärt werden (12).

In den Jahren zwischen 1960 und 1980 gelang es, aus Sigmakarzinoiden, Pankreaskopftumoren und Bronchialkarzinomen mit ekto-pischer GRF-Produktion die biologische Aktivität des Releasing-Hormons zu extrahieren (8, 12, 33, 37, 49).

1982 konnten zwei Forschergruppen um Guillemin (19) und Rivier (29) unabhängig voneinander jeweils aus einem operativ entfernten Pankreastumor ein Peptid isolieren und dessen Sequenz aufklären, das in vitro die Freisetzung von Wachstumshormon bewirkte. Der Tumor hatte bei beiden Patienten die Symptome einer Akromegalie hervorgerufen. Die hGH-Spiegel im Serum waren stark erhöht, und bei beiden konnte durch Resektion des Karzinoms bzw. Adenoms eine Remission erzielt werden (32, 40). Das neu entdeckte Hormon nannte man human pancreatic Growth Hormone Releasing Factor (= hpGRF) oder Somatocrinin (18).

Es zeigte die gleiche biologische Wirksamkeit und ähnliche biochemische Eigenschaften, wie man sie aus den Experimenten mit Hypothalamusextrakten (34) kannte. Aufgrund von Vergleichen der Aminosäuresequenzen von tierischem und humanem pankreatischem GRF und dessen biologischer Aktivität in Hypothalamusextrakten (4) sowie aufgrund von Experimenten mit hpGRF-Antikörpern (22) vermutete man (3), daß hpGRF identisch sei mit dem menschlichen hypothalamischen GRF. Gubler (16) konnte diese Annahme untermauern durch die Entdeckung, daß die hypothalamische messenger-RNA ein Peptid kodiert, das dem hpGRF¹⁻⁴⁴ entspricht. Die endgültige Bestätigung gelang Ling et al. (22) 1984 durch die direkte Isolierung

und Strukturaufklärung des menschlichen GRF aus dem Hypothalamus, wobei sich zwei Peptide mit 44 bzw. 40 Aminosäuren darstellten.

Deshalb darf man es jetzt als erwiesen betrachten, daß das aus Pankreastumoren gewonnene hpGRF mit dem menschlichen hypothalamischen GRF identisch ist.

Die Aufklärung des pankreatischen GRF ergab bei Rivier et al. (29) eine Peptidkette mit 40, bei Guillemin et al. (19) mit 44 Aminosäuren. Zusätzlich fand letzterer ein 40 und ein 37 Aminosäuren langes Peptid mit GRF-Wirkung. Bei diesen drei Molekülen stimmten die Aminosäuren in den Positionen 1 bis 37 am N-terminalen Ende überein. Das 1-40-GRF von Rivier entspricht dem 1-44-GRF Guillemins ohne die letzten 4 Aminosäuren.

Die Sequenz des von Guillemin aufgeklärten hpGRF¹⁻⁴⁴ lautet:

H-Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-Gln-Gln-Gly-Glu-Ser-Asn-Gln-Glu-Arg-Gly-Ala-Arg-Ala-Arg-Leu-NH₂.

Sein Molekulargewicht beträgt ungefähr 5000 (4). Im quantitativen Bioassay zeigten sich bei Guillemin biologische Aktivitäten von 12% für die kürzeste (37 AS) und 30% für die mittlere (40 AS) Peptidkette, bezogen auf die Aktivität des 44-AS-Peptids (19). Dieser Befund ließ den Schluß zu, daß die kurzen Ketten enzymatische Abbauprodukte des 1-44-Moleküls sind (4). Sie könnten aber auch parallele Produkte des Precursor-Moleküls sein (18).

Das nun synthetisch hergestellte hpGRF¹⁻⁴⁴ zeigt in vitro prozentual die gleiche biologische Aktivität wie das native und wandert im Chromatogramm mit ihm zusammen. Es läßt sich davon trennen durch reversed-phase-Chromatographie und Kationenaustausch (19).

Es zeigte sich, daß die biologische Aktivität des Releasing Hormons von der Anwesenheit der N-terminalen Aminosäure abhängt. Ohne diese AS beträgt seine Aktivität in vitro nur noch weniger als 0.1% der Aktivität des vollständigen Hormons. Die ersten 29 N-terminalen Aminosäuren erwiesen sich als biologisch voll wirksam (18, 21), während die C-terminale AS-Sequenz 28 bis 44 keine biologische Aktivität zeigte (24).

1.2. In-vitro- und in-vivo-Befunde mit GRF

Das neu entdeckte Hormon wurde zuerst an Zellkulturen aus Rattenhypophysen untersucht (1, 2, 6, 9, 14, 19). Übereinstimmend zeigten die Ergebnisse einen sprunghaften Anstieg des Wachstumshormons in den Gewebekulturen nach Zugabe von GRF mit nachfolgend schnellem Abfall. Kein anderes Hypophysenvorderlappenhormon stieg an. GRF stimulierte in vitro selektiv die Ausschüttung von GH aus den somatotrophen Zellen der Hypophyse. Nach längerer Inkubationszeit bewirkte es auch eine erhöhte Syntheserate des Wachstumshormons (17), wahrscheinlich durch Induktion der spezifischen mRNA (14). Es konnte gezeigt werden, daß die GH-Freisetzung in diesen Zellkulturen von der GRF-Dosis abhängig ist (9).

Auch Tests an Ratten ergaben eine hohe Aktivität von GRF, die sich in einem rapiden GH-Anstieg nach GRF-Applikation äußerte (19). In vivo wurde ebenfalls außer GH kein Hypophysenhormon vermehrt sezerniert. Man fand große interindividuelle Unterschiede im GH-Anstieg (44). Eine Relation zwischen applizierter GRF-Dosis und sezerniertem Wachstumshormon sah man zuerst nicht. Dann aber inaktivierte man das endogene GRF und Somatostatin der Ratten mit spezifischen Antikörpern und konnte jetzt nach Applikation verschiedener Mengen von GRF eine Dosis-Wirkungs-Beziehung erkennen (17, 44).

Weiterhin wurde in vitro an operativ entferntem menschlichem somatotrophen Adenomgewebe eine hGH-Freisetzung nach GRF-Zugabe erzielt (20, 43). Auch hier gab es eine große Variationsbreite hinsichtlich der hGH-Reaktion.

1.3. Problemstellung

Meine Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, wie das neu aufgeklärte und synthetisch hergestellte GRF auf den Menschen wirkt und ob es bei Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens diagnostisch verwendet werden kann.

Im einzelnen sollen folgende Fragen bearbeitet werden:

- Bewirkt GRF spezifisch die Ausschüttung von Wachstumshormon aus der menschlichen Hypophyse, ohne die Sekretion anderer Hormone zu beeinflussen?

- Inwieweit ergibt sich eine Relation zwischen der dem Probanden applizierten GRF-Dosis und der gemessenen Menge des daraufhin sezernierten hGH?
- Kann der GRF-Test die Diagnose hypophysärer Krankheiten erleichtern? Inwiefern ist er eine sinnvolle Ergänzung zu etablierten HVL-Funktionstests? Gibt es Fälle, in denen er anderen Funktionstests vorzuziehen ist?
- Eignet sich der GRF-Test zur Verlaufskontrolle oder zur Beurteilung des Behandlungserfolgs bei Hypophysenerkrankungen?

Um diese Fragen beantworten zu können, machten wir Experimente, die im folgenden beschrieben werden.

2. METHODIK

2.1. GRF-Präparationen

Zur Injektion verwendeten wir synthetisches hpGRF¹⁻⁴⁴, das wir von der Firma Bachem, Schweiz, gefriergetrocknet in sterilen Ampullen zu je 100 µg ohne Zusätze erhielten. Diese Substanz lösten wir zur Injektion in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung mit 0.02%-igem HCl auf. Die Salzsäure diente als Stabilisator.

2.2. Durchführung des GRF-Tests

Der Versuch begann morgens zwischen 8 und 9 Uhr. Die Probanden mußten nüchtern erscheinen und lagen für die Dauer des Versuchs im Bett. Am Unterarm legten wir einen venösen Zugang, der mittels Infusion von physiologischer Kochsalzlösung offengehalten wurde. Die Blutabnahmen erfolgten 15 min und unmittelbar vor GRF-Injektion und 5, 15, 30, 60, 90 und 120 min danach. Dazu ließen wir das Blut aus der Kanüle abtropfen. Zum Zeitpunkt 0 injizierten wir in den venösen Zugang 100 µg des aufgelösten GRF.

Bei allen Probanden hielten wir fest, wenn sie nach der Injektion eine Befindensänderung verspürten. Außerdem notierten wir bei allen Alter und Geschlecht, bei den gesunden Versuchspersonen fand auch das Gewicht Berücksichtigung. Daraus errechnete sich die pro kg Körpergewicht injizierte GRF-Dosis.

2.3. Hormonbestimmungen

Bei allen Kontrollpersonen bestimmten wir die Basalspiegel folgender Parameter, um sicherzugehen, daß es sich um gesunde Probanden handelte: kleines und Differentialblutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), Kreatinin, GOT, GPT, alkalische Phosphatase und γ GT, T₃, T₄, TBG, Testosteron bzw. Östradiol. Auch Gesamteiweiß und Eiweißfraktionen mittels Elektrophorese wurden gemessen. Zusätzlich zum Basalwert untersuchten wir 2 Stunden nach der GRF-Injektion die Gerinnungsparameter (Quick, PTT, Thrombinzeit, Thrombozytenzahl und Fibrinogen), um die Verträglichkeit zu prüfen.

Zu allen genannten Blutabnahmezeiten bestimmten wir bei den Patienten das Wachstumshormon und Prolaktin, bei den gesunden Versuchspersonen zusätzlich GRF, LH, FSH, TSH, ACTH, Cortisol und Glucose. Außerdem wurde zu diesen Zeiten Blutdruck und Puls gemessen.

2.4. Methodik

hGH, PRL, TSH, LH, FSH, GRF, Cortisol, T_3 , T_4 und TBG wurden aus dem Serum bestimmt. Für ACTH nahmen wir das Blut in EDTA-beschichteten und mit Trasylol versetzten Röhrchen auf Eis ab. Nach Zentrifugieren und Abseren wurden die Proben bis zur Analyse bei -80°C eingefroren. Alle Hormonbestimmungen wurden mit spezifischen Radioimmunoassays durchgeführt.

2.4.1. hGH-RIA

Das Wachstumshormon wurde mit einem in unserem Labor entwickelten Doppel-Antikörper-RIA gemessen (45), dessen untere Nachweisgrenze zwischen 0.4 und 0.8 ng/ml liegt. Sein 50%-Intercept beträgt 1 ng/ml. Der Interassay-Variations-Koeffizient ist 7%, der Intraassay-Variations-Koeffizient liegt bei 3.8%. Die Normwerte liegen unter 5 ng/ml.

2.4.2. PRL-RIA

Für die Prolaktinbestimmung verwendeten wir einen homologen Radioimmunoassay mit MRC-research-Standard (45). Inter- und Intraassay-Variations-Koeffizient waren kleiner als 10%, die untere Nachweisgrenze lag bei 20 bis 30 $\mu\text{U/ml}$. Die Normwerte betragen weniger als 500 $\mu\text{U/ml}$.

2.4.3. GRF-RIA

Für die GRF-Bestimmung verwendeten wir als Standard synthetisches hpGRF^{1-44} (23). Zur Herstellung des Tracers wurde GRF in einer 3-Sekunden-Markierung nach der Chloramin-T-Methode jodiniert. Die spezifische Aktivität des Tracers lag zwischen 58 und 96 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$. Einen spezifisch gegen GRF gerichteten Antikörper erhielt man nach Impfung von Kaninchen mit GRF, das an bovines Thyroglobulin gekoppelt war. Dieser Antikörper wies keine Kreuzreaktion auf gegen Hormone aus Hypothalamus, Hypophyse und Pankreas.

Für die Erstellung der Eichkurve wurde Serum mit Aprotinin, EDTA, Triton X 100 und Na-Phosphat-Puffer bei 4°C 2 Tage lang kalt, nach Zugabe des Tracers einen weiteren Tag vorinkubiert. Die Bound-Free-Trennung erfolgte mittels Ausfällung durch zweiten Antikörper und Polyäthylenglykol. Der 50%-Intercept der Eichkurve lag bei rund 1 ng/ml. Die untere Nachweisgrenze betrug ungefähr 0.5 ng/ml, der Intraassay-Variations-Koeffizient war 9.3%.

2.4.4. Andere Hormon-RIA's

Für LH, FSH, TSH und Prolaktin benutzten wir Doppel-Antikörper-RIA's. Der ACTH-RIA arbeitete mit einem N-terminal-spezifischen Antikörper.

2.5. Probandenkollektiv

2.5.1. Gesunde Versuchspersonen

Für unsere GRF-Tests stellten sich 15 gesunde Personen zur Verfügung, und zwar 5 Frauen und 10 Männer. Sie waren zwischen 21 und 42 Jahren alt (Frauen: 21-34 J., Männer: 23-42 J.), durchschnittlich 29 Jahre (25 bzw. 31 J.). Das Gewicht lag bei allen innerhalb des Idealbereichs. Die pro kg Körpergewicht applizierte GRF-Dosis rangierte zwischen 1.1 und 1.8 μg ($\bar{x} = 1.52 \pm 0.06 \mu\text{g}$).

2.5.2. Akromegale Patienten

Der GRF-Versuch wurde bei 17 Akromegalen, davon 6 Frauen, und einer 15-jährigen Patientin mit Gigantismus durchgeführt. Das Alter der erwachsenen Patienten lag zwischen 26 und 53 Jahren (s. Tab. 7). Von den 18 Patienten waren 8 schon vorbehandelt, davon war bei 7 eine oder mehrere transsphenoidale Hypophysenoperationen durchgeführt worden. Ein Patient wurde nur mit Bromocriptin therapiert.

2.5.3. Patienten mit hypothalamisch-hypophysärer Insuffizienz

Diese Probanden waren zwischen 11 und 58 Jahren alt, das mittlere Alter betrug 34 Jahre (vgl. Tab. 12). Sie hatten sehr verschiedene Grunderkrankungen. Bei den meisten Patienten waren Tumoren die Ursache für die primäre oder sekundäre HVL-Insuffizienz. Bei einem Mädchen war eine angeborene Anomalie, in einem anderen Fall ein Trauma die Ursache, und bei einem Patienten war die Genese nicht eruierbar (vgl. Tab. 13).

2.6. Statistische Auswertung

Als Kriterien für einen signifikanten Anstieg des Wachstumshormons durch GRF-Stimulation stellten wir folgende Forderungen:

1. Der Anstieg des Wachstumshormons nach GRF-Injektion mußte mindestens 200% des Ausgangswertes betragen. Als dieser Wert galt der hGH-Spiegel zum Zeitpunkt 0 min.
2. Das Wachstumshormon mußte den signifikanten Wert nach spätestens 15 min erreicht haben.

Zum Vergleich der jeweiligen Patientengruppen mit dem Kontrollkollektiv verwendeten wir den statistischen Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon für unverbundene Stichproben.

Der Normbereich errechnete sich aus 2 SD.

Wenn der Blutspiegel eines Parameters nicht nachweisbar war, benutzten wir den Wert der unteren Nachweisgrenze für unsere Berechnungen.

3. ERGEBNISSE

3.1. Kontrollkollektiv

Unsere Versuchsreihe begannen wir mit gesunden Probanden. Zunächst verglichen wir bei allen Versuchspersonen den hGH-Anstieg im Serum, der durch eine Dosis von 100 μg GRF ausgelöst wurde. Dann untersuchten wir, ob die injizierte Dosis GRF mit dem gemessenen hGH-Spiegel im Serum korrelierte, d. h. ob man mit einer GRF-Dosissteigerung auch die hGH-Sekretion erhöhen kann. Drittens betrachteten wir im Vergleich die hGH-Ausschüttung nach GRF-Applikation und nach insulininduzierter Hypoglykämie.

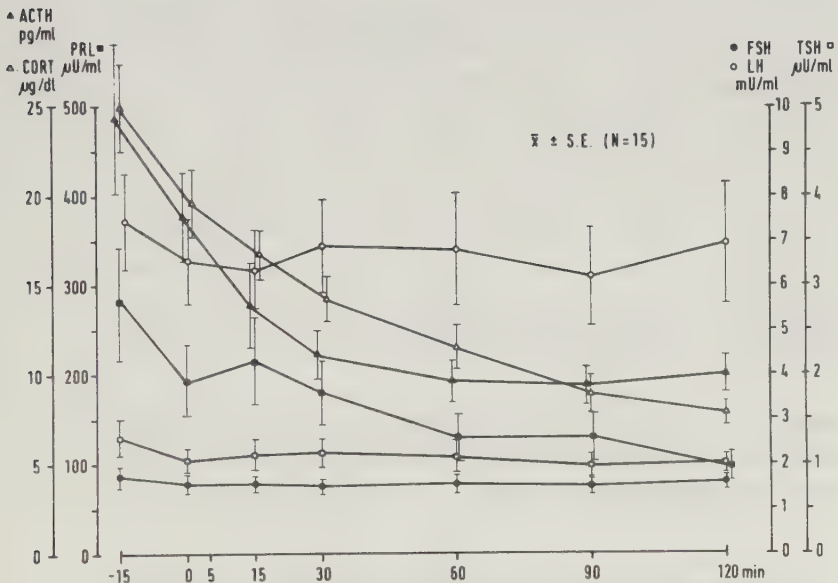


Abb. 1

Serumspiegel der HVL-Hormone nach i.v.-Injektion von 100 μg GRF zum Zeitpunkt 0 min bei 15 gesunden Probanden

3.1.1. GRF-Test mit 100 μg

Aus diesem Versuch ergaben sich folgende Befunde:

Alle vor der GRF-Injektion abgenommenen Parameter lagen im Normbereich. Die Gerinnungswerte waren vorher und nachher normal, sie wurden durch den Test nicht beeinflusst. Cortisol war, als Stressfaktor, bei Versuchsbeginn im Durchschnitt leicht über den Normbereich erhöht, normalisierte sich aber während der Bettruhe (vgl. Abb. 1). PRL und ACTH lagen zu Beginn an der oberen Normgrenze. Auch sie fielen im Verlauf des Versuchs ab. FSH, LH und TSH blieben während der gesamten Versuchsdauer auf gleichem Niveau im Normbereich. Bei keinem der untersuchten Hormone zeigte sich eine Stimulation durch GRF. Ebenso wenig stieg der Blutzucker an; er sank von anfangs durchschnittlich 102 auf 95 mg/100 ml nach 2 Stunden.

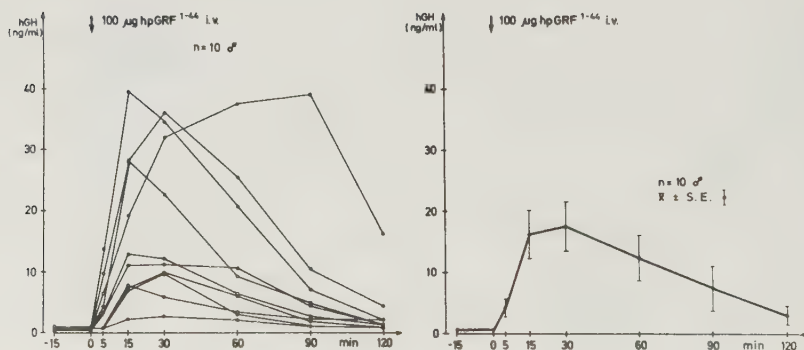


Abb. 2

Individuelle (links) und mittlere (rechts) hGH-Verläufe bei 10 männlichen Probanden im GRF-Test

Bei einigen Probanden trat als Begleiterscheinung ungefähr 1-2 min nach der Injektion ein kurzdauerndes Hitzegefühl auf, bei den meisten im Gesicht ($n = 8$), bei einem zusätzlich auf der Brust, und ein Proband verspürte es am ganzen Körper. 2 Personen bemerkten einen seltsamen Geschmack auf der Zunge. Der Kreislauf wurde durch GRF nicht alteriert, was sich in konstantem Blutdruck und Pulsfrequenz ausdrückte.

♂

Zeit \ Name	HJ	DM	GW	GR	LM	LT	MA	MG	SG	VW
-15 min	1	<0.4	<0.8	<0.8	<0.8	<0.4	<0.8	<0.8	<0.4	<0.8
0	<0.5	<0.4	<0.8	<0.9	<0.8	<0.4	<0.8	<0.8	<0.4	<0.8
5	3.1	13.7	6.3	3.2	4.2	<1.5	<0.8	<0.8	9.6	<0.8
15	11.0	39.5	19.1	12.9	28.2	7.7	2.2	7.7	28.0	6.8
30	11.1	34.5	32	12.1	36.1	9.9	2.6	5.9	22.5	9.7
60	10.5	20.6	37.6	6.4	25.4	6.2	2.1	3.3	9.2	3.1
90	4.3	7.1	39.1	2.5	10.4	1.9	1.0	2.2	4.9	1.1
120	1.3	2.1	16.1	1.4	4.3	<0.7	<0.8	2.2	<0.7	<0.8
Δ hGH	10.6	39.1	38.3	12.0	35.3	9.5	1.8	6.9	27.6	8.9

♀

Zeit \ Name	AE	FS	KS	SB	HR	$\bar{x}$ (n=15)	SD	SE
-15 min	4.2	2.7	27.3	<0.4	17.4	3.9	7.8	2.0
0	15.2	<0.7	21.4	<0.4	14.9	3.9	7.0	1.8
5	38.2	1.2	32.6	<0.4	23.4	9.3	12.3	3.2
15	58.2	17.1	61.5	8.8	32.3	22.7	18.5	4.8
30	62.4	11.9	63.0	11.5	14.5	22.6	19.2	5.0
60	31.5	5.5	43.3	22.5	3.5	15.4	13.8	3.5
90	9.2	<1.1	20.4	29.5	2.0	9.1	11.6	3.0
120	4.8	<1.1	8.5	10.9	<0.8	3.8	4.6	1.2
Δ hGH	47.8	16.4	41.6	29.5	17.6	22.9	14.9	3.8

Tab. 1

hGH-Anstiege in ng/ml bei 10 männlichen und 5 weiblichen Probanden nach Injektion von 100 µg GRF zum Zeitpunkt 0 min.

Die Serumspiegel des Wachstumshormons verhielten sich wie folgt (vgl. Tab. 1, Abb. 2): die Basalwerte des hGH, definiert als 0-min-Werte, lagen bei allen 10 männlichen Probanden unterhalb der unteren Nachweisgrenze. Bei der Hälfte dieser Probanden war schon 5 min nach der GRF-Injektion ein hGH-Anstieg nachweisbar. Nach weiteren 10 min war hGH bei allen signifikant erhöht. Den maximalen Wert erreichten 9 der 10 Versuchspersonen nach 15 bis 30 min. Nach 120 min war das Wachstumshormon wieder auf den Ausgangsspiegel

gesunken. Ein Proband (GW) zeigte erst nach 90 min das hGH-Maximum und hatte nach 2 Stunden den 0-min-Wert noch nicht wieder erreicht.

Die individuellen maximalen hGH-Werte lagen zwischen 2.6 und 39.5 ng/ml mit einem Durchschnittswert von $19.7 \text{ ng/ml} \pm 14.4$. Dies entspricht einem Anstieg zwischen 325 und 9875% des Basalwerts.

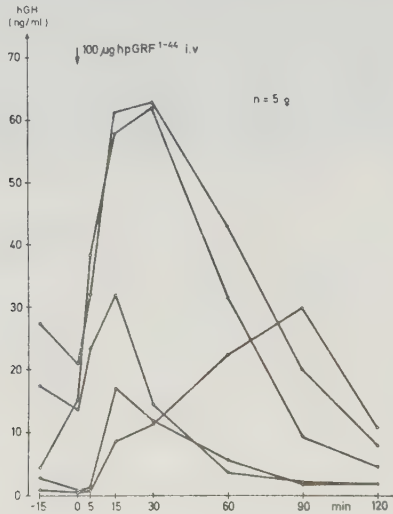


Abb. 3

hGH-Verläufe der 5 weiblichen Versuchspersonen im GRF-Test

Die 5 weiblichen Versuchspersonen zeigten am Anfang sehr unterschiedliche hGH-Spiegel (vgl. Tab. 1 und Abb. 3). Nur 2 Werte lagen unterhalb der unteren Nachweisgrenze, 3 dagegen waren stark erhöht (hGH als Streßhormon). Der 15-min-Wert war bei allen signifikant angestiegen, die höchsten Spiegel wurden nach 15 (2x), 30 (2x) und 90 min (1x) erreicht. Die Maximalwerte rangierten zwischen 17.1 und 63 ng/ml. Sie betrugen im Mittel $40.9 \pm 9.3 \text{ ng/ml}$. Bei 4 Probandinnen ergab sich bei Versuchsende ein wesentlich niedrigeres hGH als zu Beginn. Nur bei der Probandin mit dem Maximum nach 90 min hatten die hGH-Spiegel bei Versuchsende den Ausgangswert noch nicht wieder erreicht. Die Wachstumshormonsekretion ließ sich bei allen 15 gesunden Probanden durch GRF-Injektion signifikant

stimulieren, auch bei denen, deren Basalwerte schon stark erhöht waren.

Insgesamt läßt sich feststellen, daß die hGH-Verläufe im GRF-Stimulationstest bei unseren Versuchspersonen eine sehr große Variationsbreite zeigten (vgl. Abb. 2 und 3), wobei sich keine Korrelation zwischen Höhe des hGH-Anstiegs und der pro kg Körpergewicht applizierten GRF-Dosis erkennen ließ.

Wir ermittelten den mittleren Verlauf des hGH nach GRF-Injektion mit Standard Error für unser Kontrollkollektiv, um eine Vergleichsmöglichkeit mit den Patientengruppen zu schaffen. Die Kurve ergab sich folgendermaßen (Abb. 4):

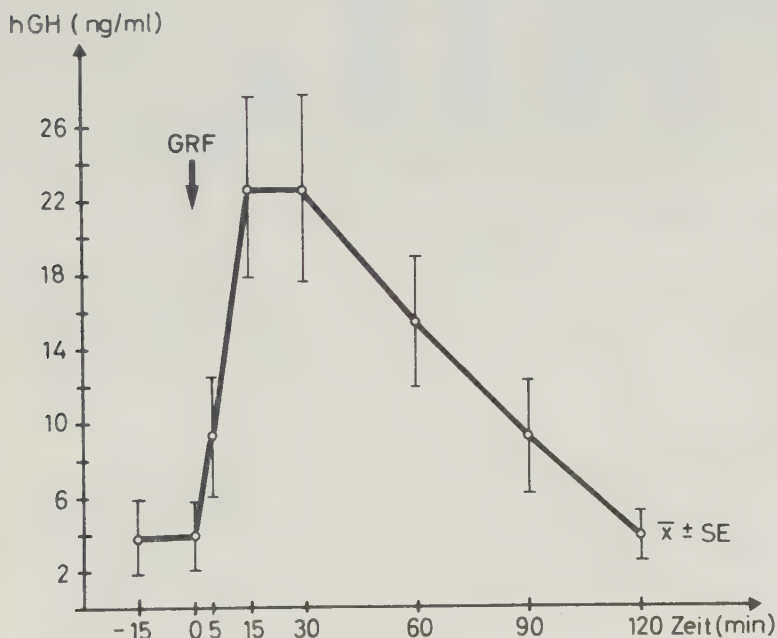


Abb. 4

Mittlerer hGH-Verlauf von 15 Kontrollpersonen nach 100 µg GRF i.v.

3.1.2. Dosis-Wirkungs-Beziehung

In unseren nächsten Experimenten versuchten wir zu ermitteln, inwiefern die hGH-Ausschüttung von der applizierten GRF-Dosis abhängig ist und wie weit sie sich durch Dosiserhöhung steigern läßt.

Wir führten bei 8 Kontrollpersonen Tests mit unterschiedlichen GRF-Mengen durch, und zwar auf die gleiche Weise wie schon beschrieben (2.2.). Wir applizierten bei 5 Probanden 3.3 μg GRF, bei 3 12.5 μg , 4 erhielten 50 μg , 6 100 μg und 4 200 μg . Bei 4 Personen wurde nur physiologische Kochsalzlösung injiziert.

Die verschiedenen Dosen waren wie folgt auf die Probanden verteilt:

LM, LT, MG, FS: 0, 12.5, 50, 100, 200 μg GRF,

DM, SG: 3.3, 100 μg GRF,

NR, LB: 3.3 μg GRF.

Bei diesem Versuch wurden GRF, hGH, PRL und Blutzucker zu allen Blutabnahmezeiten bestimmt. Außerdem beschrieben die Probanden wieder ihre subjektiven Empfindungen nach der Injektion.

3.1.2.1. Beziehung zwischen GRF-Dosis und hGH-Serumspiegel

Als Nebenwirkung der Injektion gaben fast alle Probanden ein Wärmegefühl im Gesicht an, dessen Intensität aber nicht mit der applizierten GRF-Dosis korrelierte. Die durchschnittlichen hGH-Peaks nach Injektion der verschiedenen GRF-Mengen sind in Abb. 5 dargestellt. Es ergaben sich große Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchspersonen bei der hGH-Reaktion auf die verschiedenen GRF-Dosen. 2 Probanden, die 5 GRF-Dosen erhalten hatten, zeigten die höchste hGH-Reaktion auf die 50- μg -Injektion (FS, LM, vgl. Abb. 6₁ und 6₂). Beim Probanden LT hatte die 200- μg -Dosis bei weitem die stärkste Wirkung auf die Wachstumshormonsekretion, während sich die hGH-Anstiege nach 12.5, 50 und 100 μg GRF kaum voneinander unterschieden (Abb. 6₃). Der hGH-Verlauf von MG zeigte zwar den größten Peak nach 120 min bei der 200- μg -Dosis, der 15-min-Wert war aber bei 12.5 μg GRF am höchsten (Abb. 6₄).

Die Injektion von 3.3 μg GRF bewirkte nur bei 3 der 5 Probanden einen per definitionem signifikanten hGH-Anstieg, der aber absolut gesehen bei 2 Personen sehr gering ausfiel.

Die Betrachtung der Durchschnittswerte ergab, daß sich das Wachstumshormon bei allen GRF-Dosen außer bei den

Placeboversuchen und der 3.3- μ g-Injektion signifikant stimulieren lie β .

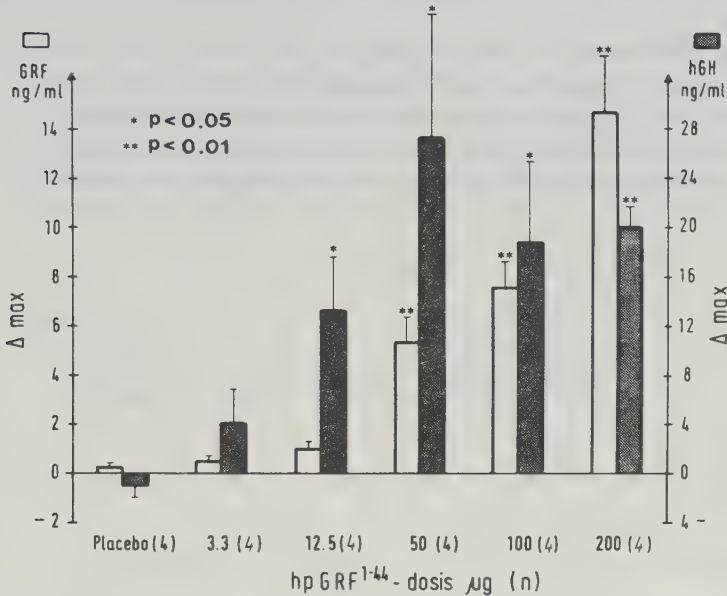


Abb. 5

Maximale Anstiege von GRF- und hGH-Spiegel nach i.v.-Applikation verschiedener GRF-Mengen. Die H $\ddot$ he der S $\ddot$ ulen stellen den Mittelwert der individuellen hGH-Anstiege dar ($\pm$ SE).

Der hGH-Anstieg war schon nach 5 min zu sehen, und der Peak zeigte sich nach durchschnittlich 15 bis 30 min. Eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung war erkennbar bei den GRF-Dosen bis 50 μ g. Mit 100 und 200 μ g GRF konnte keine weitere Erh $\ddot$ hung des hGH-Maximums erzielt werden. Freilich zeigte sich auch hier eine gro β e Individualit $\ddot$ t im hGH-Verlauf auf die einzelnen Mengen an GRF, so da β eine Mittelwertsberechnung und damit eine Verallgemeinerung bei der kleinen Zahl von Probanden problematisch erscheint.

Die durchschnittlichen PRL-Werte aller Versuchspersonen befanden sich anfangs im oberen Normbereich und fielen im Laufe des Versuchs ab. Auch der Blutzucker, der am Anfang durchschnittlich 90 mg/100 ml betrug, sank leicht ab. Weder beim

Blutzucker noch beim PRL war, vergleichbar mit 3.1., eine Stimulierbarkeit durch GRF erkennbar.

3.1.2.2. Verhältnis von injiziertem und gemessenem GRF

Beim GRF ergab sich eine eindeutige Korrelation zwischen injizierter Menge und gemessenem Serumspegel ab der Dosis von 12.5 bis 200 μg (vgl. Abb. 5). Wahrscheinlich lag die fehlende Signifikanz bei den kleineren Dosen an der noch zu geringen Sensitivität unseres RIA's.

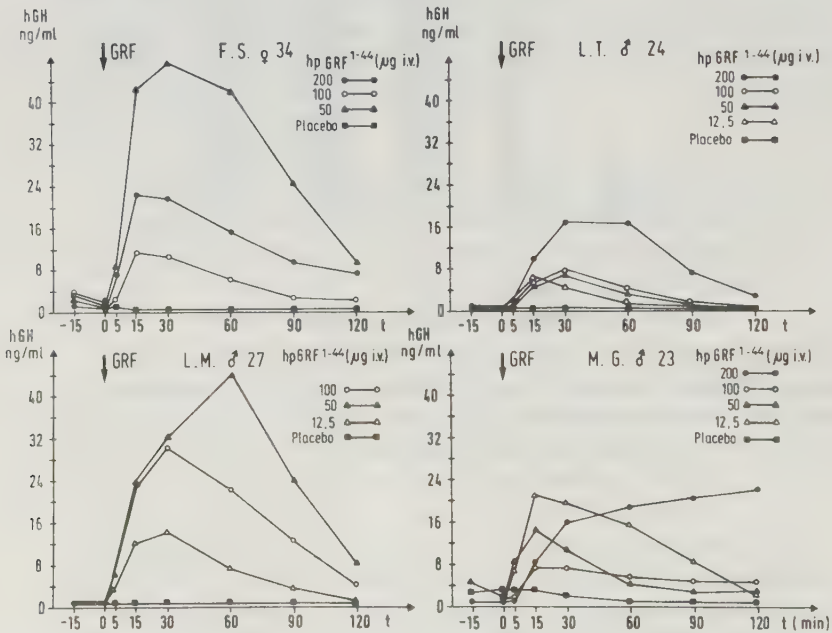


Abb. 6

hGH-Verläufe nach Injektion verschiedener GRF-Mengen bei 4 gesunden Probanden

Die basalen GRF-Spiegel (-15 und 0 min) lagen unterhalb der unteren Nachweisgrenze des RIA's. Nach 5 min hatte das injizierte GRF seinen maximalen Wert im Blut erreicht. Dann fiel es rapide ab und unterschied sich 30 min post inj. nicht mehr signifikant vom

Basalwert. Dies galt für alle GRF-Dosen. Aus den Meßwerten der 200- μ g-Injektion konnte die Halbwertsverschwinderate für GRF auf 7.6 min interpoliert werden (23).

Diese Befunde ließen den Schluß zu, daß die große Variationsbreite der hGH-Anstiege bei den Versuchen mit verschiedenen GRF-Dosen nicht in etwaigen Fehlern in der Versuchsdurchführung zu suchen war, wie z. B. ungenauen Mengen GRF in den Ampullen, Adsorption an der Kanülenwand usw., sondern daß sie auf der individuellen Reaktion der einzelnen Probanden beruhten.

Name Zeit		HJ (25 J. m)	KS (21 w)	LT (24 m)	SB (24 w)
<u>IHT</u>	-15 min	4.2	3.1	0.9	10.3
	0	3.7	1.0	0.9	10.7
	15	1.5	0.9	0.9	4.5
	30	10.7	2.9	2.9	9.0
	60	34.7	12.6	18.1	41.2
	90	24.4	23.9	9.0	23.8
	120	9.0	11.8	6.9	12.2
<u>GRF- Test</u>	-15 min	1.0	27.3	0.4	0.4
	0	0.5	21.4	0.4	0.4
	15	11.0	61.5	7.7	8.8
	30	11.1	63.0	9.9	11.5
	60	10.5	43.3	6.2	22.5
	90	4.3	20.4	1.9	29.9
	120	1.3	8.5	0.9	10.9

Tab. 2

Vergleich der hGH-Anstiege in ng/ml nach Insulin und nach Injektion von 100 μ g GRF bei 4 gesunden Versuchspersonen

3.1.3. Vergleich von GRF-Test und IHT

Im nun folgenden Versuch verglichen wir den hGH-Anstieg beim GRF-Test mit dem Anstieg nach Insulininjektion bei 4 gesunden Probanden.

Der GRF-Test wurde mit 100 μ g GRF wie bereits beschrieben durchgeführt. Die Insulinhypoglykämie wurde mit 0.12 IE Humaninsulin (Actrapid®) pro kg Körpergewicht provoziert. Danach wurde zu denselben Zeiten Blut abgenommen wie beim GRF-Test. Aus allen Proben bestimmten wir Blutzucker und hGH. Die Blutzuckerspiegel beim IHT sanken bei allen 4 Versuchspersonen vergleichbar tief, nämlich im Durchschnitt auf 37% des Ausgangswertes, wogegen GRF, wie wir schon bei den in 3.1.1. beschriebenen Versuchen beobachtet hatten, auf den Glucosespiegel keinerlei Einfluß zeigte. Bei 3 Probanden war der hGH-Anstieg nach Insulininjektion ausgeprägter als nach GRF, bei einem war es umgekehrt (vgl. Tab. 2). Dieser hatte schon bei Versuchsbeginn einen erhöhten hGH-Spiegel. Unterschiedlich war der Zeitpunkt des hGH-Anstiegs. Beim IHT zeigte sich der hGH-Peak nach 60 bis 90 min. Bei Versuchsende hatte keiner der Probanden den Basalwert wieder erreicht. Der 15-min-Wert war noch nicht erhöht. Dagegen ergab sich im GRF-Test bei allen 4 ein signifikanter Anstieg gegenüber dem Basalwert und gegenüber dem entsprechenden IHT-Wert nach 15 min. 3 Versuchspersonen erreichten das hGH-Maximum nach 15 min, einer erst nach 90 min.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der Wachstumshormonanstieg nach GRF und nach Humaninsulin im Durchschnitt vergleichbar hoch ist. Allerdings ist der Anstieg nach GRF wesentlich schneller und das Maximum eher erreicht (durchschnittlich nach 30 min) als beim IHT (Peak nach 60 bis 90 min). Dies ist daraus erklärbar, daß GRF die somatotrophen Zellen des HVL direkt stimuliert, während die hGH-Sekretion bei der Insulinhypoglykämie über den Hypothalamus angeregt wird (26).

Name Zeit	BE	MB	SM	SR	BA	EE	ER	HH	HM	FG	SH	UA	ZB	WT	HA	ID	LG	BS	$\bar{x}$	SD	SE
-15 min	3.0	11.2	7.4	14.1	18.3	11.1	77.5	8.5	17.9	192	23	83	205	3.7	22	7.8	33.5	436	65.3	110.8	26.1
0	2.3	11.7	5.0	11.6	19.0	10.3	94.2	7.1	13.9	154	23	106	200	1.4	21	10.4	37	380	61.5	98.0	23.1
5	20.2	20.5	9.1	19.5	31.3	46.5	211.3	14.5	16.4	272	73	122	385	<0.8	21	10.3	29	368	92.8	126.9	29.9
15	67.0	35.9	25.2	48.0	68	63	456	21.6	22.8	376	110	212	735	1.6	27	9.3	17.5	378	148.6	204.6	48.2
30	54.0	20.5	15.1	42.3	67	80	433	28	28.6	393	93	148	810	1.7	36	18.1	12	332	145.3	214.0	50.4
60	62.0	13.0	16.0	25.0	41	35	248	40.3	26.8	249	33	152	455	4.1	37	13.3	11.5	400	101.4	141.4	33.3
90	42.2	3.8	1.7	17.4	55	24.9	177	47.5	21	185	25	146	336	6.0	33	14.7	27	310	81.8	104.7	24.7
120	22.9	2.0	<0.8	12.5	25	22.5	147	37.5	19.9	172	26	121	316	3.3	28	15.4	23.5	410	78.0	116.3	27.4
Δ hGH	64.7	24.2	20.2	36.4	49	79.7	361.8	40.4	14.7	239	87	106	610	4.6	16	8.3	0	0	97.9	188	37.2

Tab. 3
hGH-Werte in ng/ml bei 18 Akromegalen nach 100 μ g GRF zum Zeitpunkt 0

Name Zeit	BE	MB	SM	SR	BA	EE	ER	HH	HM	FG	SH	UA	ZB	WT	HA	ID	LG	BS	$\bar{x}$	SD	SE
-15 min	130	96	148	121	96	108	82	120	129	125	100	79	102	264	105	75	90	115	116	42	10
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0	0
5	878	175	782	168	165	451	224	204	118	177	317	116	192	57	100	99	78	97	211	191	45
15	2913	307	504	414	358	612	484	304	164	244	478	200	367	114	129	89	47	99	435	640	151
30	2348	175	302	365	353	777	460	394	206	255	404	140	405	121	171	174	32	87	426	530	125
60	2696	111	320	315	216	340	263	568	193	162	143	143	227	293	176	128	31	105	357	596	140
90	1835	32	34	150	289	242	188	669	151	120	109	138	168	429	157	141	73	82	278	417	98
120	996	17	16	108	132	218	156	528	143	112	114	114	158	236	133	148	63	108	194	228	54

Tab. 4
hGH-Verläufe in %, bezogen auf den Basalwert, bei 18 Akromegalen nach 100 μ g GRF i.v.

3.2. Akromegale Patienten

Unsere nächsten Versuche beschäftigten sich mit dem GRF-Test bei Patienten mit Akromegalie. Die Fragestellung bezog sich sowohl auf einen Vergleich der GRF-Tests zwischen den einzelnen Patienten als auch bei invasiv therapierten Akromegalen auf den Vergleich der hGH-Verläufe in prä- und postoperativ durchgeführten GRF-Tests.

Außerdem wollten wir wissen, ob ein GRF-Test in Verbindung mit anderen, etablierten Hypophysenfunktionstests wie IHT, OGTT, TRH-Test zur Diagnostik und zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs beitragen kann.

3.2.1. GRF-Test mit 100 μ g

Einige Patienten bemerkten kurz nach der Injektion ein deutliches Hitzegefühl im Gesicht.

Die Blutzuckerspiegel lagen alle im Normbereich, sie ließen sich bei keinem Patienten stimulieren.

Die Basalwerte des Wachstumshormons bewegten sich zwischen 1.4 und 380 ng/ml. Der Durchschnitt lag bei 61.5 ng/ml $\pm$ 23.1 (vgl. Tab. 3). Bei 13 Patienten stieg das Wachstumshormon signifikant an. Der Peak wurde mit einer Ausnahme nach 15 bis 30 min erreicht. Der jeweils höchste Wert lag zwischen 25.2 und 810 ng/ml, vgl. Abb. 7. Durchschnittlich betrug er 183.2 ng/ml $\pm$ 65.1. Dies entspricht einem Anstieg von 613% des Basalwertes.

Bei 2 Patienten ließ sich das hGH zwar stimulieren, aber der Anstieg war nicht zeitgerecht und nicht genügend hoch, nämlich 174 und 176% des Ausgangswertes (HA, ID; vgl. Tab. 4).

Bei der Patientin WT konnte man zwar rechnerisch eine hGH-Erhöhung um mehr als 100% feststellen; denn die Werte stiegen von 1.4 ng/ml zum Zeitpunkt 0 auf 6 ng/ml nach 90 min an. Da aber der 15-min-Spiegel genauso hoch war wie der Basalwert, waren unsere Signifikanzkriterien nicht erfüllt, und es handelte sich hierbei wohl eher um Spontanschwankungen. 2 weitere Patienten zeigten überhaupt keinen hGH-Anstieg (LG, BS).

Bei 10 Patienten fiel der hGH-Spiegel nur langsam ab und hatte bei Versuchsende den Ausgangswert noch nicht annähernd wieder erreicht. Im Mittel ($n = 18$) betrug er noch 194% $\pm$ 54 des Basalwertes. Die Abb. 7 zeigt die große Variationsbreite der Ergebnisse aus diesen GRF-Tests.

Name Zeit	BE	MB	SM	SR	BA	EE	ER	EH	HM	FG	SH	UA	ZB	WT	HA	ID	LG	BS	$\bar{x}$	SD	SE
-15 min	254	106	45	1302	3620	129	804	78	1800	36	1034	1142	237	83	<30	<13	52	5175	885	1412	333
0	279	102	32	1056	3505	269	1124	98	1865	51	881	1001	178	47	<30	<13	56	6446	946	1637	386
5	296	76	36	860	4065	285	1004	117	1495	95	984	864	252	40	<30	<13	57	5483	892	150	353
15	230	148	36	952	4970	339	1004	124	1470	64	922	1070	220	86	<30	<13	83	5802	976	1673	394
30	182	236	53	904	5010	534	844	140	1570	72	686	1395	220	37	<30	<13	86	4933	941	1541	363
60	241	135	50	838	4205	439	1024	172	1555	51	613	1448	164	40	<30	<13	62	5225	905	1479	349
90	322	132	31	950	3235	380	864	204	1070	82	602	1522	166	42	<30	<13	49	4801	805	1276	301
120	215	116	49	932	3265	268	952	192	825	83	475	1650	154	38	<30	<13	38	4812	783	1292	305

Tab. 5

PRL-Werte in $\mu\text{U/ml}$ nach Applikation von $100 \mu\text{g}$ GRF zum Zeitpunkt 0 min bei 18 akromegalen Patienten

Name Zeit	BE	MB	SM	SR	BA	EE	ER	EH	HM	FG	SH	UA	ZB	WT	HA	ID	LG	BS	$\bar{x}$	SD	SE
-15 min	91	103	141	123	103	48	71	80	96	71	117	114	133	177	100	100	93	80	97.7	36.9	8.7
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0	0
5	106	75	112	81	116	106	89	119	80	186	112	86	141	85	100	100	102	85	104.5	26.4	6.2
15	82	145	112	90	142	126	89	126	79	125	105	107	124	183	100	100	148	90	115.2	27.3	6.4
30	65	231	166	86	143	198	75	143	84	141	78	139	124	79	100	100	153	76	121.2	46.7	11.0
60	86	132	156	79	120	163	91	175	83	100	70	145	92	85	100	100	111	81	109.4	31.9	7.5
90	115	129	97	90	92	141	77	208	57	161	68	152	93	89	100	100	87	74	109.2	43.8	10.3
120	77	114	153	88	93	100	85	196	44	163	54	165	86	81	100	100	68	75	102.3	41.1	9.7

Tab. 6

Verläufe der PRL-Spiegel in % des 0-min-Wertes nach Injektion von $100 \mu\text{g}$ GRF bei 18 akromegalen Probanden

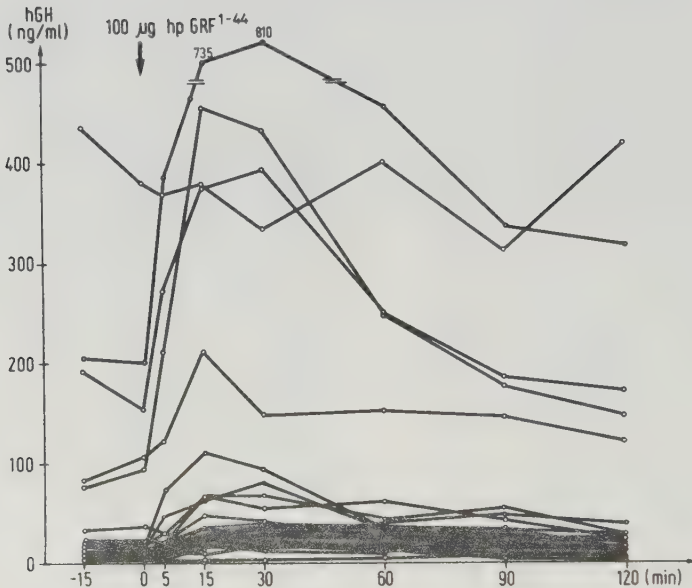


Abb. 7

hGH-Verläufe von 18 akromegalen Patienten im GRF-Test

Bemerkenswert erscheint, daß bei 3 der 5 Non-Responders schon transsphenoidale Adenektomien mit Bestrahlung und medikamentöser Therapie vorgenommen worden waren. Der Krankheitsverlauf ließ sich bei 4 dieser Patienten mehrere Jahre zurückverfolgen (s. Tab. 7).

Prolaktin war bei 7 Patienten basal erhöht, diese Werte lagen zwischen 881 und 6446 $\mu\text{E/ml}$. Bei den übrigen 11 Patienten rangierte PRL zwischen nicht nachweisbaren Werten und 279 $\mu\text{E/ml}$ (vgl. Tab. 5 und 6). Prolaktin stieg nach der GRF-Injektion bei 10 Patienten an, wovon nur 2 auch erhöhte Ausgangsspiegel aufwiesen. Der Anstieg betrug zwischen 141 und 231% des Basalwertes, durchschnittlich ($n = 10$) $177\% \pm 9.3$. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen PRL-Basalspiegel und -Stimulierbarkeit.

3.2.2. Gigantismus aufgrund eines ektopen GRF-produzierenden Tumors

Bei der 5. Patientin (BS) aus der Gruppe der Non-Responders handelte es sich um ein 15-jähriges Mädchen, das seit 1,5 Jahren Symptome von Gigantismus aufwies. Sie hatte stark erhöhte basale hGH-Werte (um 400 ng/ml), die sich auch durch die Hypophysenoperation nicht normalisieren ließen (postoperative Werte zwischen 30 und 60 ng/ml). Bei der Operation wurde ein großer intra- und suprasellärer Hypophysentumor entfernt, der sich bei der histologischen Untersuchung als hyperplastisches Gewebe darstellte. Bei der weiteren Diagnostik fanden sich auch erhöhte GRF-Spiegel, was zur Diagnose einer ektopischen GRF-Produktion führte. Dies ist nur in sehr seltenen Fällen die Ursache einer hGH-Erhöhung (39). Der GRF-produzierende Primärtumor aus dem Jejunum wurde zusammen mit einer Lymphknoten- und einer Lebermetastase entfernt. Wegen weiterer Lebermetastasen, die nicht reseziert werden konnten, blieben die GRF-Spiegel auch postoperativ massiv erhöht, nämlich zwischen 20 und 40 ng/ml (Normwerte unter 50 pg/ml; 27, 31). Daraufhin wurde ein Therapieversuch mit einem Somatostatinanalogon gemacht, wodurch die hGH- und GRF-Spiegel normalisiert und das Tumorstadium zum Stillstand gebracht werden konnte (46).

3.2.3. GRF-Tests bei Akromegalen und Kontrollpersonen im Vergleich

Vergleicht man die hGH-Verläufe der akromegalen Patienten mit denen des Kontrollkollektivs, so errechnet sich mit Hilfe des Wilcoxon-Tests ein signifikanter Unterschied, der sich auch graphisch darstellen läßt (Abb. 8). Im Durchschnitt steigen die hGH-Spiegel bei den Akromegalen wesentlich höher, aber genauso schnell an als bei den gesunden Probanden, nur ist die Variationsbreite bei den ersteren sehr viel größer. Das einzelne Testergebnis läßt sich nur bedingt in eine der beiden Gruppen einordnen (vgl. z. B. die gesunde Versuchsperson AE mit der Akromegalen MB). Einige Befunde erlauben allerdings, den Probanden direkt dem Kollektiv der Akromegalen zuzuweisen (ZB, PG, ER). Die Grenzen zwischen beiden Kollektiven sind jedoch fließend (s. a. Abb. 7).

Prolaktin ließ sich bei 10 der 18 Patienten stimulieren, und zwar im Durchschnitt ($n = 10$) auf $177\% \pm 9.3$. Dagegen fielen die PRL-Spiegel beim Kontrollkollektiv kontinuierlich während der gesamten Testdauer ab (vgl. Abb. 1).

Name	Geschlecht	Alter	Dauer der Erkrankung (Jahre)	Sella- erweiterg.	suprasell. Extension	hGH- Basalspiegel (ng/ml)
BE	w	48	27	+	ø	6.8
MB	w	26	5	(+)		10.7
SM	w	33	6	+	ø	4.1
SR	w	25	4	+		11.3
BA	m	32	9	++	ø	23
EE	m	35	9	+	(+)	20.1
ER	m	24	3	+		116
HH	m	49	3	++		9.1
EM	m	31	1	+	ø	46.2
FG	m	48	10	+	(+)	173
SH	m	50	8	(+)	ø	24.6
UA	m	32	1	+	+	106
ZB	m	32	11	+	+	295
WT	w	49	3	+	ø	2.9
HA	w	43	11	+	+	11.9
ID	m	53	5	+	ø	9.2
LG	m	45	16	++	+	61
BS	w	15	2	ø	(+)	441

Tab. 7

Anamnestische Angaben, HVL-Hormonbasalwerte und Ergebnisse der Stimulationstests mit LHRH, CRF und TRH bei 18 akromegalen Probanden

PRL- Basalspiegel ($\mu\text{U/ml}$)	Gonadotropine		NRR-Funktion		TSH-Sekretion		Vorbehandlung
	Basal- werte	LHRH- Stim.	Basal- werte	CRF- Stim.	Basal- werte	TRH- Stim.	
279			n		n	↑	
102	n	↑	n		n	↑	Op 1979, Bromcriptin (= CB)
32	n	↑	n	↑	n	↑	CB
1056	n	↑	n	↑	n	↑	Op 1982, 1983, CB
3505	n	↑	n	↑	n	↑	
269		↑	n	↑	n	↑	
1124	n	↑	Cortisol subst.	↑	n	↑	Op 1981, Cu 32-085 Op 1983, Rad.
98	n	↑		↑	n	↑	
1865	n	↑			n	↑	
51	n	↑	n	(↑)	T ₄ subst.	→	Op 1974, CB Op 1983
881	n	→	n	↑	n	↑	
1001	n	↑	n	→	n	↑	
178	n	↑	n	↑	n	↑	
47	n	↑					
<30	n	↑	n	↑	n	↑	Op 1973, 1980, Cu 32-085 Rad.
<13	n				n	↑	Op 1982, Rad., CB
56							Op 1968, 1974, Rad., CB
6446	n	↑	n	↑	n	↑	

(↑ normale Stimulierbarkeit im Releasing-Test

(↑) eingeschränkte Stimulierbarkeit

→ kein Anstieg)

3.2.4. GRF-Test und andere HVL-Funktionstests

Wir verglichen als nächstes die Ergebnisse des GRF-Tests mit denen der anderen Funktionstests, die bei Verdacht auf Akromegalie routinemäßig durchgeführt werden, im Hinblick auf die hGH-Spiegel. Zusätzlich wurde bei einigen Patienten versuchsweise ein CRF-Stimulationstest gemacht. Die einzelnen Testergebnisse sind in Tab. 8 zusammengestellt.

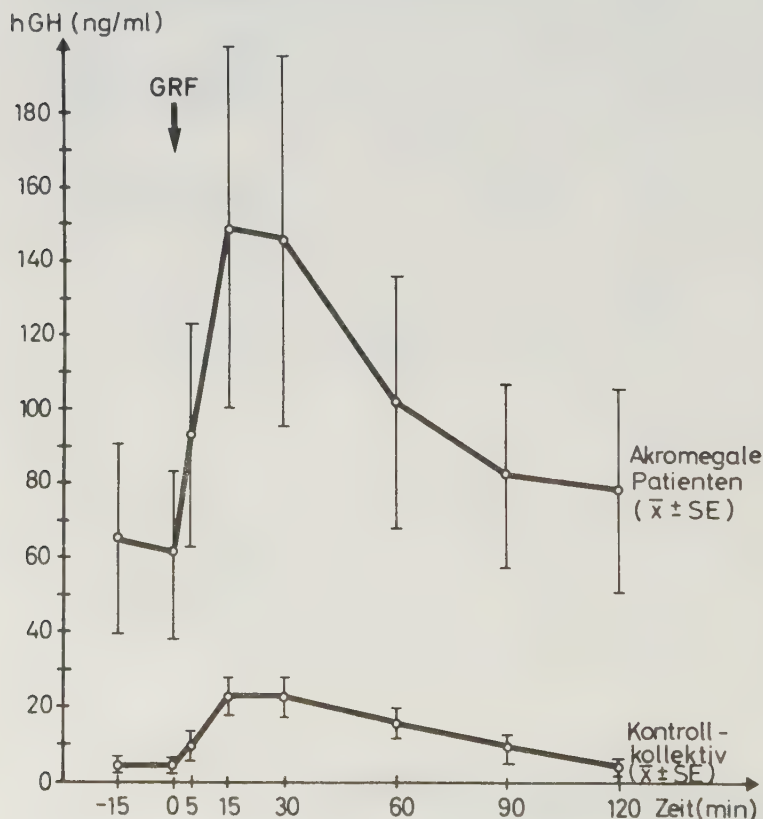


Abb. 8

Mittlere hGH-Spiegel im GRF-Test bei 18 Akromegalen und 15 Kontrollpersonen nach 100 μ g GRF i.v. im Vergleich

Name \ Test	GRF	TRH	LHRH	IHT	OGTT	CRF
SR	↑	→		↑	↓	→
EE	↑	→		↑	↓	∅
KM	↑	→	→	↑	↓	∅
ER	↑	→		→	↓	∅
MB	↑	→	→	→	↓	→
UA	↑	→	→	→	↓	→
PG	↑	→	→	↑	→	→
SH	↑	→	→	∅	→	∅
SM	↑		→	∅	↓	∅
HH	↑		→	↑	→	∅
ZB	↑		∅	→	→	∅
BE	↑	↑	↑	→	↑	→
BA	↑	↑	→	→	→	→
WT	→		↑	∅	↑	→
HA	→		→	→	↓	∅
ID	→		→	→	→	→
LG	→		↑	→	→	∅
BS	→		↑	∅	↓	∅

Tab. 8

Stimulierbarkeit des Wachstumshormons durch verschiedene HVL-Funktionstests bei 18 Akromegalen

(↑ Anstieg von hGH um mindestens 100% des Basalwertes

→ kein Anstieg bzw. kein Abfall

↓ Abfall von hGH um mindestens 50% des Ausgangswertes

∅ Test wurde nicht durchgeführt)

Durch keinen der 8 durchgeführten CRF-Tests ließ sich die hGH-Sekretion stimulieren. Dreimal waren alle Testergebnisse normal (SR, EE, KM), d. h. hGH-Anstieg nach GRF und durch Insulinhypoglykämie, kein Anstieg nach TRH und LHRH, Suppression im OGTT. Diese 3 Patienten hatten sehr unterschiedliche Anamnesen in bezug auf Krankheitsdauer und Vorbehandlung (s. Tab. 7). Die Ergebnisse der Tests lassen deshalb keine Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf zu. - Alle übrigen Patienten reagierten auf

mindestens einen Test pathologisch.

Ein Vergleich des GRF-Tests mit dem IHT brachte folgende Resultate: bei 8 der 14 Patienten stimmte die hGH-Reaktion in GRF-Test und IHT im Hinblick auf Anstieg oder Nicht-Anstieg überein. 3 von ihnen waren nicht stimulierbar, bei 5 stieg hGH sowohl durch GRF als auch durch die Insulinhypoglykämie signifikant an. Bei vergleichbaren Basalwerten war der Anstieg nach GRF bei allen 5 fast genau doppelt so hoch wie im IHT. Bei 4 Patienten kam der Peak im GRF-Test früher als im IHT.

	Name Zeit									
		BE	BA	HH	PG	UA	BS	BR	$\bar{x}$	SE
I	-15 min	3.0	18.3	8.5	192	83	436	77.5	117	58.7
	0	2.3	19	7.1	154	106	380	94.2	109	50.1
	5	20.2	31.3	14.5	272	122	368	211.3	148	52.6
	15	67	68	21.6	376	212	372	456	220	68.9
	30	54	67	28	393	148	332	433	208	65.4
	60	62	41	40.3	249	152	400	248	170	51.3
	90	42.2	55	47.5	185	146	310	177	137	37.0
	120	22.9	25	37.5	172	121	418	147	135	52.5
	Δ hGH	64.7	49	40.4	239	106	0	361.8	123	49.2
II	-15 min	2.3	<0.3	5.2	1.2	9.2	65.7	42	18	9.7
	0	1.7	<0.3	4.2	5	9.9	56.5	35	16	8.1
	5	1.9	0.5	10.8	7.3	10.9	87.5	85	29	14.8
	15	2.6	6.2	16.4	16.1	16.5	41	144	35	18.8
	30	2.1	15.6	10.1	15.6	14	35	206	43	27.5
	60	2.0	12.6	4.0	17.9	12.9	24.3	102	25	13.1
	90	2.7	5.4	1.7	9.8	12.7	34	79	21	10.5
	120	2.5	2.2	1.7	5.8	12.0	33.4	140	28	19.1
	Δ hGH	0	15.3	12.2	12.9	6.6	0	171	31	23.4

Tab. 9

Prä- (I) und postoperative (II) hGH-Verläufe in ng/ml im GRF-Test bei 7 akromegalen Patienten

Bei den verbleibenden 6 Akromegalen stieg hGH nur im GRF-Test an. Es gab keinen Fall, wo hGH zwar im IHT, nicht aber durch GRF zu stimulieren gewesen wäre. Auch diese Ergebnisse korrelierten weder mit der Höhe des Basalspiegels von hGH noch mit Krankheitsdauer, Vorbehandlung oder Tumorausdehnung. Es konnte auch kein Zusammenhang hergestellt werden zwischen der Höhe des hGH-Anstiegs und dem Ergebnis der oralen Glucosebelastung, wie er von Wood e. a. (48) beschrieben wird.

3.2.5. Prä- und postoperative GRF-Tests

Bei 7 akromegalen Patienten (2 Frauen und 5 Männer) konnten wir vor und nach transsphenoidaler Hypophysenoperation einen GRF-Test durchführen. Wir verglichen jeweils sowohl die hGH- und PRL-Verläufe als auch die übrigen HVL-Funktionstests (TRH-, LHRH-Test, IHT und OGTT). Als geheilt galt ein Patient, dessen hGH-Werte postoperativ unter 10 ng/ml lagen und der bei den Hypophysenfunktionstests, besonders beim OGTT, keine pathologische Stimulierbarkeit aufwies.

2 Patienten hatten schon früher Adenomresektionen durchgeführt (ER, PG). Die anderen 5 waren noch nicht vorbehandelt. Unter ihnen war auch das Mädchen mit ektopischer GRF-Produktion.

Name Zeit	EE		BA		HH		FG		UA		BS		ER	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
-15 min	254	245	3620	245	78	97	36	127	1142	351	5175	224	804	488
0	279	254	3505	227	98	99	51	85	1001	288	6446	231	1124	428
5	296	176	4065	210	117	92	95	76	864	370	5483	126	1004	488
15	230	315	4970	235	124	89	64	25	1070	322	5802	119	1004	462
30	182	191	5010	328	140	75	72	56	1395	291	4933	114	844	480
60	241	186	4205	314	172	82	51	36	1448	427	5225	105	1024	531
90	322	223	3235	267	204	78	82	30	1522	365	4801	135	864	427
120	215	333	3265	253	192	89	83	32	1650	392	4812	130	952	500

Tab. 10

PRL-Werte in $\mu\text{U/ml}$ im GRF-Test bei 7 Akromegalen vor (I) und nach (II) Adenektomie

Die aus verschiedenen Bestimmungen errechneten hGH-Basalspiegel aller 7 Patienten waren präoperativ erhöht; die Werte reichten von 6.8 bis 441 ng/ml (vgl. Tab. 9). Bei 6 Patienten stieg hGH nach GRF signifikant an, nur die Patientin mit ektopischem Syndrom war nicht stimulierbar. Das mittlere hGH-Maximum lag bei 220 ng/ml $\pm$ 68.9 (vgl. Abb. 9). Durch die Operation konnte bei allen der hGH-Basalwert gesenkt werden, bei 5 bis unter 10 ng/ml. Nur bei BS und ER konnte postoperativ keine Normalisierung erreicht werden.

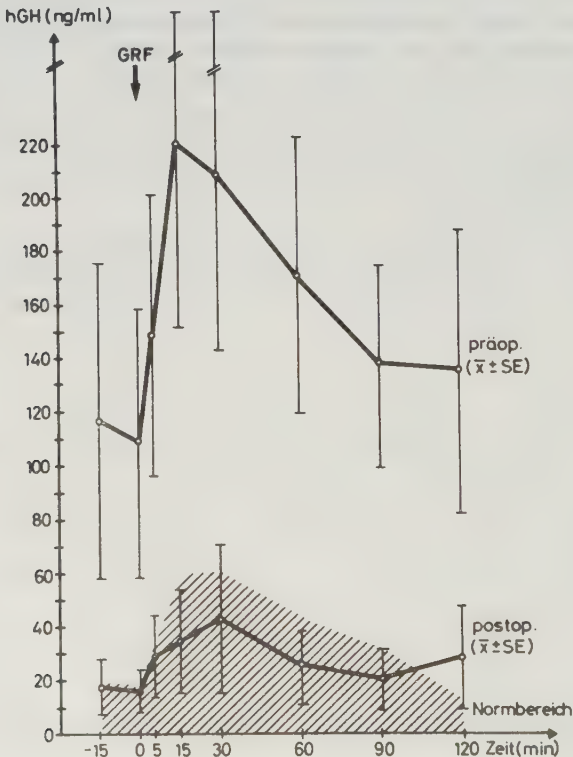


Abb. 9

Prä- und postoperative hGH-Spiegel nach i.v.-Gabe von 100 μ g GRF bei 7 akromegalischen Patienten. Die schraffierte Fläche kennzeichnet den Normbereich.

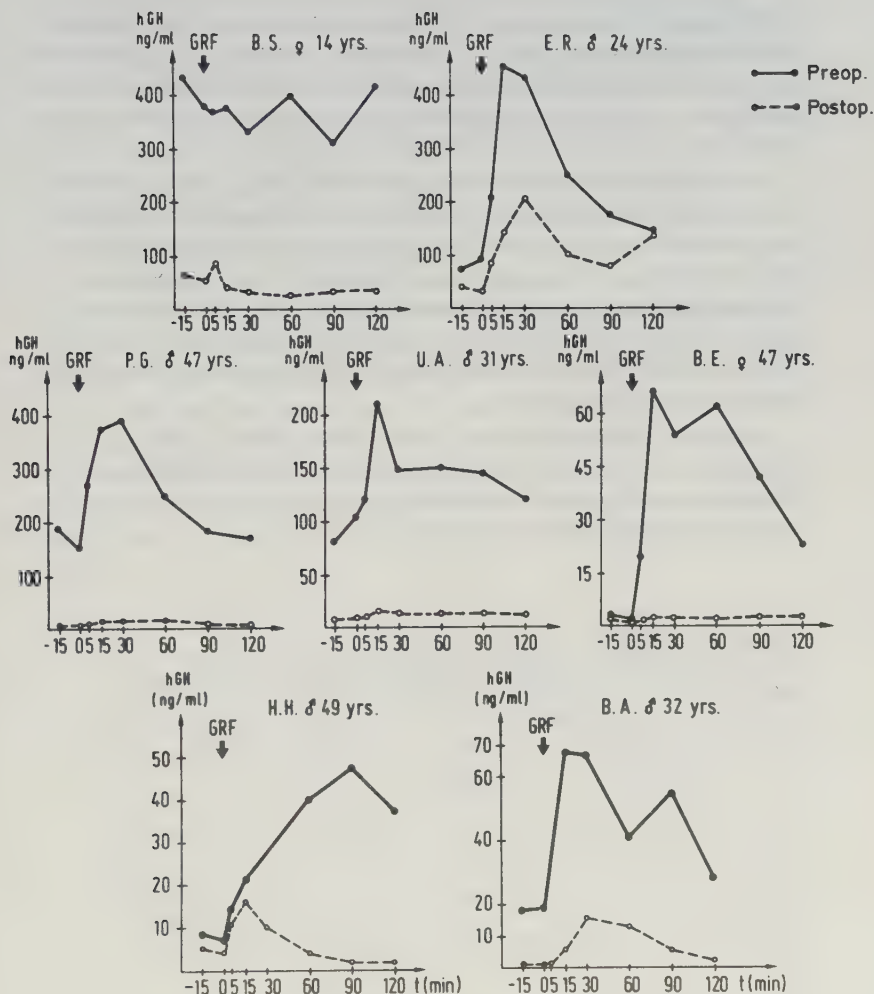


Abb. 10

Vergleich der prä- und postoperativen hGH-Anstiege im GRF-Test bei 7 akromegalen Patienten. Beachte die unterschiedlichen Maßstäbe! Bei BS (GRF-produzierender Tumor) und ER handelt es sich um Patienten, deren hGH-Basalwerte auch nach der Hypophysenoperation noch erhöht waren.

Die postoperativen hGH-Anstiege nach GRF waren bei allen stark vermindert. Besonders deutlich war das bei 2 Patienten erkennbar, deren hGH-Basalspiegel vor und nach der Operation vergleichbar hoch waren (BE, HH). Der Vergleich der einzelnen hGH-Verläufe jeweils vor und nach der Operation ist auch der Abb. 10 zu entnehmen.

Nur 4 Probanden waren postoperativ signifikant stimulierbar. Bei einem Patienten stieg hGH zwar an, der Peak lag aber nur 66% über dem Ausgangswert (UA). Der durchschnittliche Maximalwert dieser 5 Patienten betrug 54.5 ng/ml $\pm$ 37.9. Sowohl vor als auch nach der Operation wurde der Peak im Mittel nach 15 bis 30 min erreicht. Die Stimulierbarkeit des hGH durch GRF blieb also bei allen bis auf eine Ausnahme erhalten, der hGH-Anstieg aber war bei weitem nicht mehr so hoch.

Die bei 4 Patienten vorher erhöhten Prolaktinspiegel normalisierten sich alle durch die Operation (vgl. Tab. 10). Bei keinem der präoperativ mit Prolaktin ansteigenden Patienten konnte es postoperativ durch GRF stimuliert werden.

Test	$\bar{x}$ der Basalwerte		GRF-Test		TRH-Test		LHRH-Test		IHT		OGTT	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
BE	6.8	1.2	↑	→	↑	→	↑	→	→	↑	↑	↓
BA	23	1.0	↑	↑	↑		→		→	↑	→	↓
HH	9.1	5.0	↑	↑			↑		↑	→	→	
FG	173	4.5	↑	↑	→	→	→	→	→		→	
UA	106	10.5	↑	→	→	→	→	→	→	→	↓	↓
BS	441	48	→	→	↑	→	↑	→			→	↓
ER	116	50.4	↑	↑	→	↑	→	→	→	→	↓	↓

Tab. 11

Vergleich der hGH-Sekretionsdynamik in den HVL-Funktionstests bei 7 Akromegalen vor (I) und nach (II) Operation

↑ Anstieg von hGH um mindestens 100% des Basalwertes

↓ Abfall um mindestens die Hälfte des Basalwertes

ø kein signifikanter Anstieg bzw. Abfall von hGH)

Bei einer Gegenüberstellung aller Hypophysenfunktionstests jeweils vor und nach transphenoidaler Adenektomie konnte man folgendes feststellen (vgl. Tab. 11): bei 3 Patienten (BE, BA, BS) normalisierten sich alle präoperativ pathologischen Funktionstests mit Ausnahme des GRF-Tests bei BS. 2 Patienten (PG, UA) zeigten keinerlei Veränderungen in den Testergebnissen, die nur zum Teil pathologisch waren. Bei UA konnte postoperativ im Gegensatz zum präoperativen Versuch die hGH-Ausschüttung durch GRF nicht stimuliert werden.

Nur 2 Tests bei 2 verschiedenen Patienten fielen nach der Therapie pathologisch aus, obwohl sie vorher normal gewesen waren, nämlich IHT bei HH und TRH-Test bei ER. Beim GRF-Test zeigten beide prä- und postoperativ einen hGH-Anstieg.

Im ganzen betrachtet führte also eine Adenomresektion entweder zur Normalisierung der Reaktion auf die HVL-Funktionstest, oder es kam nicht zu einer Änderung des Ergebnisses. Beim GRF-Test waren 2 von 6 vorher mit hGH normal ansteigenden Patienten postoperativ nicht mehr signifikant stimulierbar.

3.3. Patienten mit hypothalamisch-hypophysärer Insuffizienz unterschiedlicher Genese

Auch bei Patienten mit hypothalamisch-hypophysären Störungen führten wir GRF-Tests durch. Wir erhofften uns davon eine Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten, besonders bei der Lokalisierung des Krankheitsherdes in Kombination mit anderen Funktionstests.

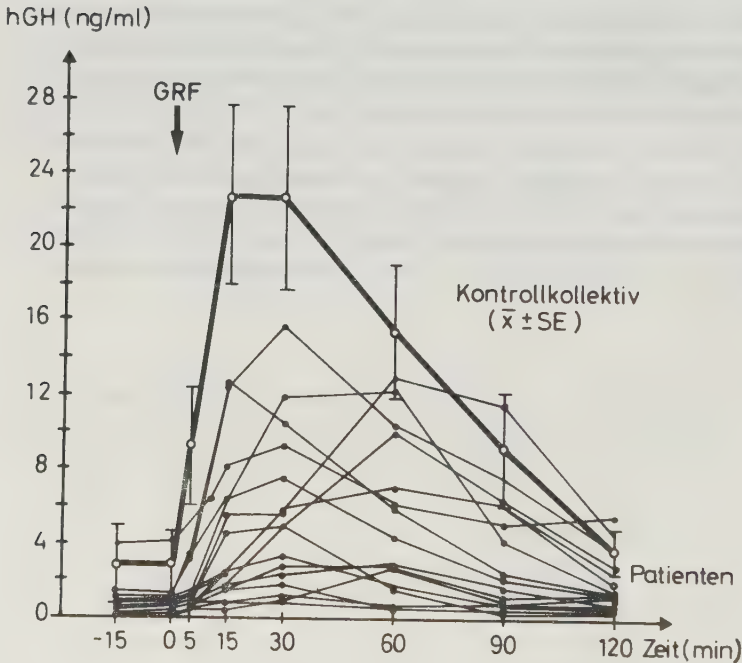


Abb. 11

hGH-Verläufe im GRF-Test bei 20 Patienten mit hypothalamisch-hypophysärer Insuffizienz

Name	BI	EL	ER	FE	HK	HE	HN	HM	KS	NW	PP	SA	SS	SF	VR	BE	EH	DE	GJ	MA	$\bar{x}$	SE
Zeit																						
-15 min	<0.5	<0.7	<0.5	1.6	<0.3	<0.6	<0.5	<0.6	4	<0.6	1.0	<0.5	<0.7	<0.6	<0.8	<1.2	<0.8	<0.8	<1	<1	0.9	0.2
0	<0.5	<0.7	0.7	1.3	<0.3	<0.6	<0.5	<0.8	4.2	<0.6	0.7	<0.5	<0.7	<0.6	<0.8	<1.2	<0.8	<0.8	<0.5	<1	0.9	0.2
5	<0.5	1.6	3.3	3.1	1.0	<0.6	<0.5	0.8	6.4	<0.6	1.7	<0.5	0.7	3.7	<0.8	<1.2	<0.8	<0.8	<0.5	<1	1.5	0.3
15	1.7	6.4	13.0	12.6	4.8	1.6	<0.5	1.8	8.3	2.6	3.4	0.9	5.5	6.3	2.3	1.4	<0.8	<0.8	<0.5	<1	3.8	0.8
30	2.4	11.9	10.4	15.8	4.9	1.8	1.0	4.9	9.3	3.4	6.0	1.3	5.7	7.6	2.9	2.9	<0.8	<0.8	<0.5	<1	4.8	1.0
60	3.1	12.3	6.0	10.4	1.7	<0.6	2.7	10.0	6.3	1.8	7.1	0.7	13.1	4.4	2.3	2.8	<0.8	<0.8	<0.5	<1	4.4	0.9
90	1.7	4.2	2.5	7.7	<0.3	<0.6	0.9	6.4	5.2	0.8	6.1	<0.5	11.5	2.1	2.1	<1.2	<0.8	<0.8	<0.5	<1	3.2	0.7
120	0.9	1.5	1.4	3.7	<0.3	<0.6	<0.5	2.9	5.6	<0.6	2.1	<0.5	4.5	<0.6	1.3	<1.2	<0.8	<1.2	<0.5	<1	1.6	0.3
Δ GH	2.6	11.6	12.3	14.5	4.6	1.2	2.2	9.2	5.1	2.8	6.4	0.8	12.4	7.0	2.1	1.7	0	0.4	0	0	4.8	1.1

Tab. 12
hGH-Spiegel in ng/ml nach Injektion von 100 μ g GRF bei 20 Patienten mit hypothalamisch-hypophysärer Insuffizienz

3.3.1. Tests mit 100 μg GRF

Bei 4 Patienten stieg PRL während des Versuchs leicht an. Die Maxima lagen 132 bis 168% über dem Nullwert, im Mittel bei $146\% \pm 8.1$. Die Höhe des Basalspiegels spielte dabei keine Rolle (s. Tab. 13).

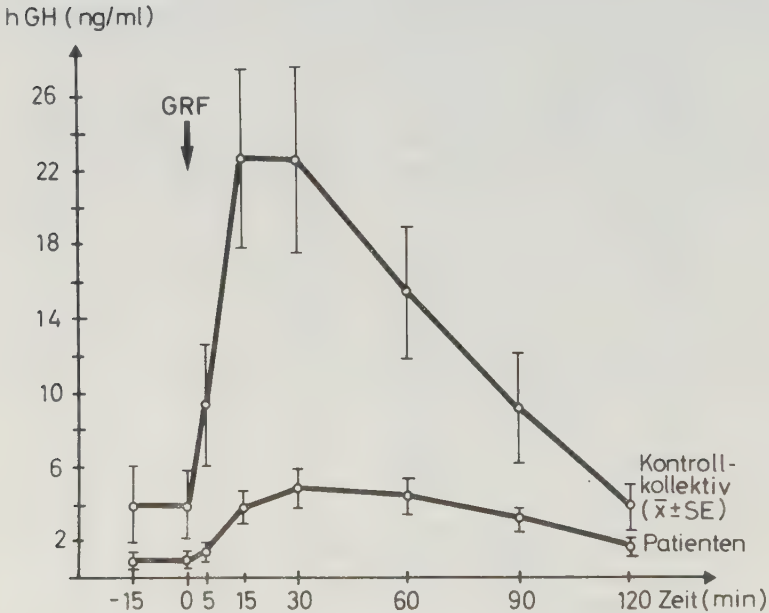


Abb. 12

Vergleich der mittleren hGH-Anstiege im GRF-Test von 20 Patienten mit hypothalamisch-hypophysärer Insuffizienz mit der Kontrollgruppe ($n = 15$)

Die hGH-Spiegel lagen basal bei 18 der 20 Patienten unterhalb der unteren Nachweisgrenze des RIA's. Ein gemäß unserer Definition signifikanter Anstieg ergab sich bei 14 Probanden (s. Tab. 12 und Abb. 11). Bei 2 Patienten (EE, HN) war hGH erst nach 30 min, also verzögert, auf das Doppelte des Basalwertes erhöht, was wir in Tab. 13 mit ($\uparrow$) kennzeichneten. In 5 Fällen (BI, HE, MW, SA, VR) war der Anstieg zwar per definitionem signifikant, aber im Vergleich zur

Kontrollgruppe subnormal. Deshalb setzten wir auch für deren hGH-Anstieg dieses Zeichen (†) in Tab. 13 (vgl. auch 38).

3.3.2. Vergleich mit dem Kontrollkollektiv

In einem Vergleich zwischen dem Kollektiv der hypothalamisch-hypophysär insuffizienten Patienten und der gesunden Probanden ergab sich mit dem Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben ein signifikanter Unterschied für die maximalen hGH-Anstiege. Die Differenz zwischen den hGH-Verläufen beider Gruppen verdeutlicht Abb. 12.

Aber auch hier muß, wie beim Vergleich zwischen Akromegalen und Kontrollkollektiv, angemerkt werden, daß im Einzelfall eine Zuordnung zu einer der beiden Gruppen meist schwerfällt. Falls gar kein Anstieg erfolgt, läßt sich dies leicht interpretieren. Aber man kann nach den hGH-Verläufen keine klare Grenze ziehen, wo die volle Funktionsfähigkeit des HVL aufhört und die Insuffizienz beginnt. Außerdem sollte man zusätzlich zu den von uns definierten Signifikanzkriterien bei der Interpretation der hGH-Verläufe auch Alter (36) und eventuell Gewicht (45) des einzelnen Patienten berücksichtigen.

3.3.3. GRF-Test, CRF-Test und IHT

Das Ergebnis des GRF-Tests kann nach unserer Überlegung im Zusammenhang mit CRF-Test und IHT die Suche nach der Lokalisation der Störung bei der hypothalamisch-hypophysären Insuffizienz erleichtern, da der HVL durch GRF und CRF direkt, im IHT aber über den Hypothalamus stimuliert wird. Da hGH als erstes von einer beginnenden HVL-Insuffizienz betroffen ist (45), kann der GRF-Test schon Frühsymptome erfassen. Der Vergleich von GRF-, CRF-Test und IHT erfolgte bei allen 20 Patienten (vgl. 3.3.1.). Das Ergebnis zeigt Tab. 13.

Von den 6 Patienten mit Craniopharyngeom waren bei 3 die von uns geprüften HVL-Partialfunktionen intakt, anamnestisch aber andere Störungen bekannt. Bei PP bestand ein Hypogonadismus und bei BI eine Hyperprolaktinämie. HE litt an Hypogonadismus und Diabetes insipidus.

Name	Alter Geschlecht	GRF-Test		CRF-Test		IHT	
		hGH	PRL	ACTH	Cortisol	hGH	ACTH
FE	w 37	↑	→	↑	↑	↑	↑
HK	m 58	↑	→	↑	↑	↑	↑
KS	w 25	↑	(↑)	↑	↑	↑	↑
ER	m 25	↑	→	(↑)	↑	↑	↑
HE	w 51	(↑)	(↑)	↑	↑	→	↑
PP	m 19	↑	→	↑	↑	→	(↑)
BI	w 40	(↑)	→	↑	(↑)	→	↑
VR	m 58	(↑)	→	↑	(↑)	→	→
EL	w 31	↑	→	↑	↑	→	→
SS	w 11	↑	(↑)	↑	↑	→	→
KM	m 26	↑	→	↑	↑	→	→
SF	m 24	↑	(↑)	↑	↑	→	→
EE	w 16	(↑)	→	↑	↑	→	→
SA	w 48	(↑)	→	↑	(↑)	→	↑
DE	m 51	→	→	↑	↑	→	(↑)
BH	m 18	→	→	↑	→	→	→
MA	w 14	→	→	↑	↑	→	→
HN	m 44	(↑)	→	(↑)	→	↑	↑
GJ	m 40	→	→	↑	→	↑	↑
MW	m 50	(↑)	→	(↑)	→	↑	→

Tab. 13

Anamnestiche Daten, Symptome und Stimulierbarkeit der HVL-Hormone und von Cortisol in den jeweiligen Funktionstests bei 20 Patienten mit hypophysären Defekten

weitere Hormonstörungen der Hypophyse	Diagnose
PRL erhöht, Oligomenorrhoe	Chordom
Impotenz, LH, FSH (↑) im Stim.-Test	idiopath. Diab. insipid. centr.
	hormoninakt. Hypophysentumor, Z. n. Op.
Potenzverlust	parahypothal. Hämangiom
Periodenunregelmäßigk., Diabetes insipidus	Craniopharyngeom
Hypogonadismus	Craniopharyngeom
PRL durch TRH stimulierbar	Craniopharyngeom
komplette HVL- u. HHL-Insuffizienz	supraselläre Metastase
PRL erhöht	Histiozytosis X
PRL erhöht	Histiozytosis X
PRL erhöht, Hypogon., Diabetes insipidus	Dysgerminom
	posttraum. HVL-Insuff.
	septooptik. Dysplasie
	Prolaktinom
Hypogonad., TSH (↑) im TRH-Test	Hypophysentumor
PRL erhöht, kompl. HVL-, HHL-Insuffizienz	Opticusgliom, Z. n. Op.
PRL erhöht, Hypogonad.	Craniopharyngeom
PRL erhöht, kompl. HVL-Insuff.	Craniopharyngeom
	idiop. HVL-Insuff.
TSH erniedrigt, Diabetes insipid.	Craniopharyngeom, Z. n. Op.

- (↑ Anstieg von hGH auf mindestens 200% des Ausgangswertes
 (↑) hGH-Anstieg nicht signifikant, aber deutlich erkennbar
 → kein oder minimaler hGH-Anstieg)

Bei ihnen war die Hypothalamus-Hypophysen-Achse gestört, erkennbar am fehlenden hGH-Anstieg im IHT und gleichzeitiger GRF-Stimulierbarkeit (BI, Abb. 13₂, HE, PP, Abb. 13₄). Bei einer 4. Patientin (MA) fand sich eine hypophysäre Störung, wobei hGH in keinem Test anstieg, ACTH jedoch durch CRF stimulierbar war. Zusätzlich fand man bei ihr erniedrigte Gonadotropin- und erhöhte Prolaktinspiegel, was auch auf eine supraselläre Ursache hinweisen könnte.

Bei MW, der an einem Craniopharyngeom (Z. n. Op.) litt, war die hGH-Sekretion intakt, alle anderen HVL-Funktionen auf hypophysärer Ebene komplett ausgefallen. Die Befunde des Patienten HN waren schwer erklärbar; denn die hGH- und ACTH-Ausschüttung war zwar im IHT, nicht aber durch GRF und CRF signifikant provozierbar. Alle übrigen HVL-Hormone waren normal.

In den beiden Fällen von Histiozytosis X (EL, SS) konnten die Granulome durch unsere Tests suprasellär lokalisiert werden, da der IHT pathologisch, GRF- und CRF-Test aber normal ausfielen.

Bei den 3 Patienten mit der Diagnose Hypophysentumor bzw. Prolaktinom stellten wir zweimal eine primäre HVL-Insuffizienz fest, die im Falle des Prolaktinoms (SA) nur hGH betraf, sich bei DE auch auf LH, FSH und TSH erstreckte. Die Streßfähigkeit war erhalten. Bei der 3. Patientin (KS) war die Hypothalamus-Hypophysen-Einheit nicht gestört, obwohl schon eine Hypophysenoperation vorgenommen worden war.

Bei 5 Patienten waren verschiedene supra- und parasellär gelegene Tumoren gefunden worden. Durch unsere Tests stellte sich bei 2 Patienten (FE, ER) eine intakte Hypothalamus-Hypophysen-Achse heraus. Es waren aber anamnestisch Störungen der HVL-Funktion bekannt, nämlich Potenzverlust bei ER und Oligomenorrhoe durch Hyperprolaktinämie bei FE. Das bedeutet, daß es in diesen beiden Fällen durch unseren Testvergleich nicht gelang, die Störung zu lokalisieren. In zwei weiteren Fällen deuteten die Ergebnisse auf einen suprasellären Tumor hin (KM, Abb. 13₁; VR, Abb. 13₃), zu erkennen am pathologischen IHT bei normalem GRF- und CRF-Test. Allerdings waren bei beiden andere Hypophysen-Partialfunktionen gestört (s. Tab. 13), so daß deshalb auf eine Hypophysenbeteiligung bei primärer Erkrankung des Hypothalamus geschlossen werden muß.

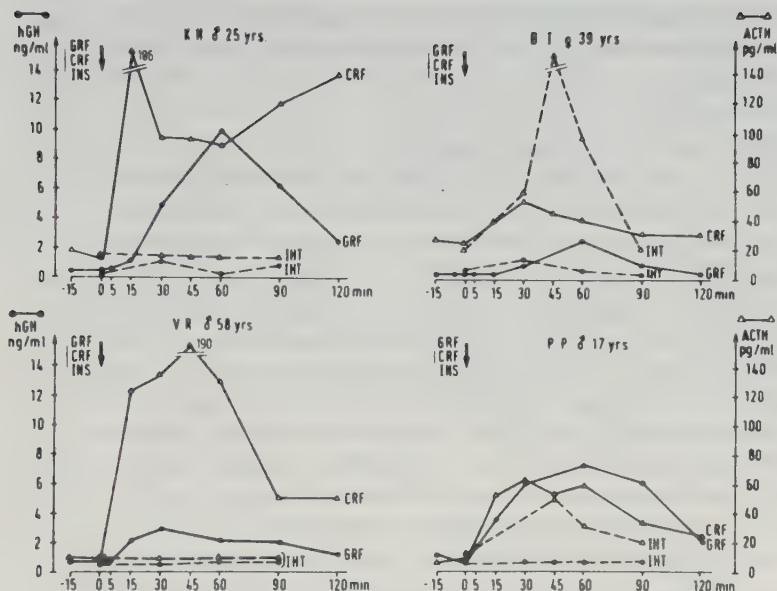


Abb. 13

Stimulation der hGH- und ACTH-Sekretion in GRF-, CRF-Test und IHT bei 4 Patienten mit kompletter bzw. partieller HVL-Insuffizienz aufgrund von suprasellärer Raumforderung.

Bei KM (Dysgerminom) und VR (unklarer hypothalamischer Tumor) bestand eine komplette HVL-Insuffizienz, die sich auch im fehlenden Anstieg von hGH und ACTH im IHT manifestierte. Der regelrechte Anstieg von hGH und ACTH in den Releasing-Tests wies auf eine primär hypothalamische Störung mit intaktem Hypophysenvorderlappen hin.

Bei BI und PP (Craniopharyngeome) war die hGH-Sekretion nur im IHT eingeschränkt, was wiederum auf eine hypothalamische Störung schließen ließ. Die ACTH-Sekretion ist typischerweise noch intakt, da sie gegenüber Schädigungen resistenter ist als die hGH-Sekretion.

Beim Patienten BH (Z. n. Op. und Rad.) konnte eine primäre komplette HVL- und HHL-Insuffizienz diagnostiziert werden. Die post-traumatische HVL-Insuffizienz des Patienten SF wurde aufgrund der

Tests auf eine hypothalamische Störung zurückgeführt.

Bei dem Mädchen EE, das mit einer septooptikalen Dysplasie geboren worden war, wiesen die Testbefunde auf eine primäre hypophysäre Insuffizienz hin, die die hGH-Sekretion stärker betraf als die des ACTH.

Der Patient HK zeigte bei idiopathischem Diabetes insipidus centralis zwar in unseren Tests eine unauffällige Vorderlappenfunktion, die Gonadotropine waren aber im Releasing-Test nur wenig stimulierbar. Hier konnten wir also nichts zur Lokalisationsdiagnostik beitragen.

Auch die Testergebnisse von GJ, dessen Diagnose idiopathische HVL-Insuffizienz lautete, konnten die Frage nach Ursache und Sitz der Störung nicht erhellen. hGH- und ACTH-Sekretion waren durch hypothalamische Stimulation im IHT provozierbar, durch GRF konnte die hGH-Ausschüttung aber nicht gesteigert werden. Im CRF-Test stieg ACTH subnormal an, die Cortisolwerte ließen auf eine sekundäre NNR-Insuffizienz schließen. Aus den anderen Funktionstests war ein kompletter HVL-Ausfall eruiert worden.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß es bei den meisten Patienten gelang, die Störung zu lokalisieren bzw. die anderweitig gestellte Diagnose zu präzisieren, zu bestätigen oder zu widerlegen. Einige Befundkonstellationen aus den Tests blieben allerdings unklar und konnten nicht befriedigend interpretiert werden.

3.3.4. Vergleich prä- und postoperativer GRF-Tests

Wie bei den Akromegalen, so verglichen wir auch bei den hypothalamisch-hypophysär insuffizienten Patienten die Ergebnisse der HVL-Stimulationstests vor und nach der Operation. Das Kollektiv bestand aus 5 Probanden (vgl. Tab. 14).

Bei allen Patienten konnte präoperativ die Hormonsekretion durch GRF und CRF stimuliert werden. 2 Patienten zeigten beim Stimulationsversuch durch Insulinhypoglykämie nur einen hGH-Ausfall, die übrigen 3 zusätzlich einen fehlenden ACTH-Anstieg.

Die postoperativen Ergebnisse der HVL-Funktionstests unterschieden sich bei einer Patientin (BI) nicht von den präoperativen. Es war aber eine HHL-Insuffizienz dazugekommen.

Test Name	GRF- Test	CRF-Test	IHT		weitere Hormonstörungen der Hypophyse	Diagnose
	hGH	ACTH Cort.	hGH	ACTH		
I	↑	↑ →	→	↑	PRL erhöht	Cranio- pharyngeom
BI II	↑	↑ ↑	→	↑	PRL erhöht, Diab. insip.	
I	↑	↑ ↑	→	→	PRL erhöht, Diab. insip.	Histi- cytosis X
EL II	→	→ →	→	→	PRL erniedr., FSH und LH erniedr., Diabetes insip.	
I	↑	↑ ↑	(↑)	→	Hypogonadismus, Diabetes insipidus w. o.	Dysgerminom
BM II	↑	(↑) →	→	→		
I	↑	↑ (↑)	→	→	komplette HVL-, HHL-Insuffizienz	supraselläre Metastase
VR II	→	↑ →	→	→	w. o.	
I	(↑)	↑ ↑	→	↑	diskrete HVL-Störung, Diabetes insipidus	Cranio- pharyngeom
HE II	→	↑ ↑	→	→	PRL durch TRH nicht stim., LHRH-Test pathol., Diabetes insipidus	

Tab. 14

Vergleich der prä- (I) und postoperativen (II) Stimulierbarkeit in GRF-, CRF-Test und IHT bei 5 Patienten mit HVL-Insuffizienz

(↑ signif. Stimulation durch das jeweilige Releasing Hormon)

(↑) Stimulierbarkeit eingeschränkt

→ keine Stimulierbarkeit)

Die anderen 4 Probanden verschlechterten sich in ihren HVL-Funktionen durch die Operation, und zwar nicht nur in den von uns durchgeführten Tests (s. Tab. 14). 3 von ihnen zeigten jetzt im GRF-Test keinen hGH-Anstieg mehr. In einem Fall waren nach der Operation alle unsere Testbefunde negativ, bei den anderen blieb entweder die hGH- oder die ACTH-Stimulierbarkeit durch GRF bzw. CRF erhalten.

Diese Ergebnisse bestätigen, was schon vorher zu erwarten gewesen war. Bestenfalls bleibt die Zahl der Hormonausfälle durch die Tumorentfernung gleich. Meist jedoch verschlechtert sich die Hypophysenfunktion, wie man unseren Experimenten entnehmen kann. Es bleibt zu beobachten, inwieweit diese Ausfälle reversibel sind.

4. DISKUSSION

Unsere Ergebnisse stimmen mit denen anderer Autoren überein, die die Wirkung von GRF in vitro (2, 6, 9, 14, 20, 43), in vivo im Tierexperiment (17, 44) oder am Menschen (5, 13, 15, 30, 35, 38, 42, 48) untersucht haben. Die in der Literatur berichteten Befunde an gesunden Probanden und an Patienten wurden unter ähnlichen Versuchsbedingungen erhoben wie bei uns. Sowohl hpGRF¹⁻⁴⁰ als auch hpGRF¹⁻⁴⁴ wurde verwendet.

Der Konsens bezieht sich vor allem auf den schnellen Anstieg und Abfall und die selektive Stimulierbarkeit des Wachstumshormons durch GRF. Letzteres gilt allerdings bei Prolaktin nur in den von uns untersuchten GRF-Dosen bis 200 µg, wo sich ein kontinuierlicher PRL-Abfall während der gesamten Testdauer zeigte (vgl. Abb. 1). Dagegen fanden Gelato e. a. (13) bei hohen Dosen ab 2 bis 10 µg/kg Körpergewicht bei gesunden Probanden einen signifikanten PRL-Anstieg im Vergleich zu Placeboversuchen.

Der rasche hGH-Abfall beruht nach unseren Bestimmungen nicht auf der Gegenregulation durch Somatostatin, wie sie Brazeau e. a. (7) bei Tieren beobachtete, sondern auf der relativ kurzen biologischen Halbwertszeit von GRF, die mit Hilfe der GRF-Messungen im Serum der Probanden auf 7.6 min interpoliert wurde (23).

Es fällt auf, daß alle Autoren von einer großen Streubreite der hGH-Verläufe nach GRF-Applikation berichten, unabhängig davon, ob pauschal eine Dosis von 100 oder 200 µg injiziert oder 0.5 bis 1 µg pro kg Körpergewicht gerechnet wurde. Auch wir konnten keine Korrelation zwischen der Höhe des hGH-Anstiegs und der pro kg Körpergewicht applizierten GRF-Dosis erkennen. Die unterschiedlichen hGH-Antworten hängen also nicht mit Schwankungen der individuell applizierten GRF-Dosis zusammen. Mit der Messung des injizierten hpGRF im Serum der Probanden konnte eine Verfälschung der Testergebnisse durch methodische Fehler wie z. B. Adsorption an den Kanülenwänden oder ungenaue Abfüllung in den Ampullen als Ursache der großen Varianz ausgeschlossen werden (vgl. Abb. 5). Andere mögliche Gründe sind schwer nachprüfbar, wie individuell unterschiedliche Ansprechbarkeit der GRF-Rezeptoren an der somatotrophen Zelle oder unterschiedliche Mengen an sofort zur Verfügung stehendem, sezernierbarem hGH aus dem HVL. Für eine Überlagerung der exogenen GRF-Applikation durch hypothalamisches GRF sprechen die Testergebnisse an Zellkulturen von

Rattenhypophysen, die ja keiner hypothalamischen Kontrolle mehr unterliegen. Bei ihnen wurde eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung gefunden (2, 9). Auch Versuche an lebenden Ratten, bei denen sich zuerst keine Korrelation zwischen injizierter GRF-Dosis und Höhe des hGH-Anstiegs erkennen ließ, ergaben nach Abfangen des endogenen, hypothalamischen rGRF und Somatostatins mit spezifischen Antikörpern eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung. Diese Annahme der GRF-Überlagerung ist aber nicht in Übereinklang zu bringen mit den Ergebnissen aus unseren Placeboversuchen, bei denen in keinem Fall ein hGH-Anstieg zu verzeichnen war. Auch stimmten die hGH-Verläufe bei den GRF-Tests zeitlich recht genau überein, wogegen ein auf das applizierte GRF aufgepfropfter endogener Puls entweder einen höheren, verschobenen oder zweiten hGH-Gipfel bewirken müßte. Aus diesen Gründen ist eher anzunehmen, daß es sich bei den Faktoren, die die hGH-Antwort modifizieren, nicht um konstante individuelle Unterschiede, sondern um vielerlei momentane Einflüsse handelt, wie Streß, psychische Belastung, Hungern, physische Anstrengung vor dem Test u.v.m. Möglicherweise wird die Höhe der hGH-Sekretion nach GRF durch die unterschiedlichen Somatostatinspiegel modifiziert (17). In diesem Zusammenhang wäre es interessant, mehrere GRF-Tests mit gleicher Dosis am gleichen Probanden vorzunehmen.

Bei den Untersuchungen zur Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen GRF und hGH-Sekretion fand sich eine ausgeprägte interindividuelle Streuung, weswegen eine rechnerische Signifikanz nur beim Vergleich der 12.5- μ g- mit der 3.3- μ g-Dosis GRF festgestellt werden konnte. Trotzdem ließ die Mittelwertskurve eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen hGH-Sekretion und GRF bis zu einer Dosis von 50 μ g erkennen. Ab 12.5 μ g ließ sich hGH bei allen Probanden signifikant stimulieren. Dies ist im Vergleich zu anderen Releasing Hormonen, wie z.B. CRF (25), eine sehr geringe Menge. Synthetisches GRF ist also ein sehr potentes Releasing Hormon. Das bedeutet, daß für einen standardisierten GRF-Test eine Dosis von 50 μ g bzw. 1 μ g/kg Körpergewicht im allgemeinen genügen würde.

Dies stimmt auch mit den Befunden aus der Literatur überein. So fanden Wood e. a. (48) eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bis zu 100 μ g GRF i.v., mit 200 μ g ließ sich ebenfalls keine Effektsteigerung erzielen.

Rosenthal e. a. (30) hingegen fanden keine Beziehung zwischen applizierter GRF-Dosis und hGH-Sekretion, was sich dadurch erklärt,

daß die niedrigste von ihnen gegebene Dosis, nämlich $0.5 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht, zu einer maximalen hGH-Stimulation führte.

An unserem Kontrollkollektiv zeigte sich, daß die maximalen hGH-Spiegel nach $100 \mu\text{g}$ GRF in der Regel über 5 ng/ml lagen. Unsere einzige Ausnahme, das Testergebnis eines 42-jährigen Probanden, läßt sich damit erklären, daß die hGH-Stimulierbarkeit durch GRF mit dem 40. Lebensjahr auf rund 30% abnimmt, wie Shibasaki und Mitarbeiter (36) herausgefunden haben. Zur Testbeurteilung sollte deshalb das Alter des Probanden berücksichtigt werden. Auch bei Adipositas ist der hGH-Anstieg nach Stimulus geringer als bei Normalgewicht (45), was man ebenfalls in die Überlegungen bei der Interpretation des Testergebnisses miteinbeziehen sollte. Ob die niedrigere hGH-Reaktion bei adipösen Probanden durch Dosisanpassung ausgeglichen werden kann, bleibt fraglich; denn auch in Versuchsreihen, bei denen 0.5 bzw. $1 \mu\text{g}$ GRF pro kg KG appliziert wurde, ergab sich ein sehr variabler hGH-Kurvenverlauf (13, 42, 30).

Sowohl aus unserer Testreihe (3.1.1.) als auch bei den von Gelato e. a. (13) durchgeführten Experimenten fiel ein wesentlich höherer durchschnittlicher hGH-Maximalwert bei den weiblichen Versuchspersonen auf als bei den gesunden Männern. Bei unseren Probandinnen war allerdings schon der hGH-Ausgangswert höher, nämlich $10.5 \text{ ng/ml} \pm 4.2$ im Gegensatz zu $0.7 \text{ ng/ml} \pm 0.07$ bei den Männern. Die hGH-Spiegel am Ende des Tests unterschieden sich aber kaum voneinander (Frauen: $5.2 \text{ ng/ml} \pm 2.0$; Männer: $3.0 \text{ ng/ml} \pm 1.5$). In den anderen zitierten Arbeiten wurden nur Männer als Versuchspersonen herangezogen, so daß hier keine Vergleichsmöglichkeit besteht.

Zwei Arbeiten beschäftigen sich mit GRF-Tests bei akromegalen Patienten (35, 48). Sie teilen ihre Testergebnisse ein in überschießende und normale (35) bzw. überschießende, subnormale und fehlende (48) hGH-Stimulierbarkeit. Eine solche Schematisierung gelingt bei unseren Befunden nicht; denn es lassen sich keine klaren Kriterien festlegen, ab wann ein GRF-Test pathologisch ausfällt. Die Übergänge zwischen Nicht-Stimulierbarkeit und überschießender hGH-Reaktion sind fließend. Deshalb kann der GRF-Test auch nicht als Screening bei Verdacht auf Akromegalie eingesetzt werden. Das Testergebnis kann allerdings erste Anhaltspunkte liefern für die Diagnose eines ektopen GRF-produzierenden Tumors wie im Falle von BS. Zur weiteren Abklärung müssen die endogenen GRF-Spiegel bestimmt werden.

Auffallend war bei unserem Kollektiv von Akromegalen, daß bei mehr als der Hälfte der Patienten, im Gegensatz zum Kontrollkollektiv, die PRL-Spiegel nach GRF-Injektion parallel zum hGH-Verlauf anstiegen (vgl. Tab. 5 und 6, Abb. 1). Dies wird in keiner der anderen Arbeiten erwähnt. Von den 10 Fällen mit stimulierbarem Prolaktin war der Basalwert nur zweimal erhöht. Unter den 8 nicht ansteigenden Patienten waren dagegen 5 mit basal erhöhtem Prolaktin. Stimulierbarkeit und Höhe des PRL-Basalspiegel standen also in keiner Korrelation zueinander. Genausowenig konnten wir einen Zusammenhang feststellen zwischen dem Befund des GRF-Tests und den Ergebnissen anderer HVL-Funktionstests, der Dauer der Erkrankung, der Tumorausdehnung oder der Vorbehandlung.

Aus der Tatsache, daß sich nach transsphenoidaler Adenomentfernung bei keinem der Patienten postoperativ eine PRL-Stimulierbarkeit durch GRF zeigte, kann man schließen, daß GRF nur an bestimmten somatotrophen Adenomzellen auch eine PRL-Sekretion bewirkt. Dies wird durch in-vitro-Versuche bestätigt (43).

Einige Arbeiten berichten über GRF-Tests bei Patienten mit Tumoren, die hypothalamisch-hypophysäre Störungen verursachten, oder mit idiopathischem hGH-Mangel (5, 15, 38, 48). Sie waren insofern vorselektioniert, daß bei allen im IHT kein hGH-Anstieg zu verzeichnen war. Übereinstimmend stellten die Autoren fest, daß der hGH-Spiegel im Durchschnitt später den Maximalwert erreichte und dieser nicht so hoch war wie im Kontrollkollektiv. Borges e. a. (5) gelang es, bei Kindern mit idiopathischem hGH-Mangel durch die Kombination des GRF-Tests mit dem IHT eine primär hypophysäre Störung auszuschließen. Diese Erkenntnis verwerteten Thorner u. Mitarb. (41) für die Therapie minderwüchsiger Kinder, indem sie durch subkutane pulsatile GRF-Applikation eine Wachstumsbeschleunigung induzierten.

Im Gegensatz zu diesen Versuchsreihen wies unser Kollektiv eine größere Vielfalt an der Insuffizienz zugrundeliegenden Krankheitsbildern auf (vgl. Tab. 13) und bestand nicht nur aus Patienten, deren IHT-Ergebnis in bezug auf den hGH-Anstieg negativ war. Die oben beschriebenen Resultate waren mit den unseren vergleichbar.

Bei vielen Patienten mit insuffizienter Hypophysenfunktion gelang es uns, durch die Kombination der Ergebnisse aus IHT, GRF- und CRF-Test den Ort der Störung festzustellen. Bestimmte Befundkonstellationen sind aber in ihrer Aussagekraft begrenzt. Ist die HVL-Funktion weder durch IHT noch durch GRF- oder CRF-Test

stimulierbar, so kann mit der Diagnose primäre HVL-Insuffizienz eine zusätzlich vorliegende hypothalamische Störung nicht ausgeschlossen werden. In die differentialdiagnostische Überlegung muß auch die Möglichkeit einer Hypoplasie der sezernierenden HVL-Zellen infolge fehlender Stimulation bei hypothalamischer Insuffizienz einbezogen werden. Klarheit könnte in diesem Fall die Wiederholung des GRF-Tests, eventuell mit höherer Dosis, schaffen.

Ist das Ergebnis des IHT negativ, das von GRF- und CRF-Test aber normal, wie bei EE, SS, KM und SF, so bedeutet das nur, daß die Störung nicht die Hypophyse selbst betrifft, sondern suprasellär zu suchen ist. Ob die Ursache aber in einer Schädigung des Hypophysenstiels durch Tumor oder Trauma liegt oder ob es sich um einen Defekt des Hypothalamus, der GRF-Synthese oder eine suprahypothalamische Störung handelt, kann mit dieser Methode nicht unterschieden werden.

Bestimmte Testergebnisse konnten freilich nicht befriedigend erklärt werden, z. B. im Fall des Patienten HN, bei dem die hGH- und ACTH-Sekretion zwar durch den IHT induzierbar, durch GRF und CRF aber keine Stimulation zu erreichen war (vgl. 3.3.3.).

In vielen Fällen war es nicht möglich, den Verdacht auf eine hypophysäre Erkrankung durch das Testergebnis zu erhärten oder zu entkräften, da die hGH-Verläufe nach GRF-Applikation auch beim Kontrollkollektiv große Unterschiede aufwiesen. Man kann zwar die einzelnen Gruppen von Patienten und gesunden Probanden statistisch miteinander vergleichen mit dem Ergebnis, daß sich signifikante Unterschiede zwischen den Tests von Patienten mit hypothalamisch-hypophysären Störungen, dem Kontrollkollektiv und den akromegalen Patienten herausstellen. Diese Kategorisierung kann im Einzelfall aber nicht verwertet werden. Bei vielen Patienten gelingt es nicht, das Testergebnis ohne zusätzliche Information als normal oder pathologisch zu beurteilen. Freilich gibt es auch Befunde, die relativ eindeutig eine Zuordnung des Probanden zum Patientenkollektiv erlauben. Z. B. bedeutet ein fehlender hGH-Anstieg bei niedrigem Basalspiegel eine insuffiziente HVL-Funktion (BH, DE, GJ, MA; vgl. 3.3.1.), deren Ausmaß durch weitere Stimulationstests bestimmt wird. Exzessiv erhöhte, durch GRF nicht weiter stimulierbare Wachstumshormonspiegel waren bei einer unserer Patientinnen (BS) ein erster Hinweis auf das Vorliegen eines ektope GRF-produzierenden Tumors, vergleichbar mit einem Cushing-Syndrom durch autonome ektope ACTH-Sekretion aus einem

Bronchialkarzinom. Die Diagnose floride Akromegalie wird durch erhöhten Basalwert und überschießende hGH-Sekretion erhärtet (ER, ZB). Die Höhe des hGH-Anstiegs läßt aber weder auf Krankheitsdauer noch auf Tumorgroße oder Grad der Sellaerweiterung schließen. Umgekehrt kann eine floride Akromegalie durchaus normale hGH-Kurven nach GRF-Stimulation zeigen (BE, SM). Das Ergebnis des GRF-Tests allein ist nur in einigen Fällen ausschlaggebend für die Diagnose hypophysärer Erkrankungen. Meist muß man zusätzlich weitere Funktionstests und klinische Untersuchungen zu Rate ziehen, um definitiv zu einem Ergebnis zu kommen.

In unserer Versuchsreihe mit vergleichenden GRF-Tests von Patienten mit Akromegalie vor und nach Adenektomie (vgl. 3.2.5.) beobachteten wir bei allen einen postoperativ niedrigeren hGH-Basalspiegel und einen geringeren, in einigen Fällen fehlenden Anstieg nach GRF-Stimulation.

Umgekehrt war den Patienten mit nicht stimulierbarer hGH-Sekretion im ersten Test ein langjähriger Verlauf mit durchgemachten Operationen gemeinsam (s. Tab. 7). Insofern kann der GRF-Test als Kriterium zur Beurteilung des Behandlungserfolgs verwendet werden.

Eine postoperative Normalisierung der pathologischen Stimulierbarkeit auf LHRH und TRH ist verständlich; denn wo viel Hypophysengewebe entfernt worden ist, ist auch die hGH-Produktion eingeschränkt. Nicht zu erklären ist hingegen die Tatsache, daß der vor der Operation erfolglose IHT postoperativ einen hGH-Anstieg bewirkt (BE, BA).

Weitere Überwachung der Patienten mit dem GRF-Test macht es möglich, Rezidive durch Anstieg des Ruhewertes und der Stimulierbarkeit des Wachstumshormons zu erfassen. Letztere ermöglicht es, Spontaneinflüsse auf den hGH-Spiegel von einer Veränderung durch Tumorstadium zu differenzieren.

Der Vergleich von prä- und postoperativen Testergebnissen bei Patienten mit hypothalamisch-hypophysären Erkrankungen bringt im allgemeinen keine neuen Erkenntnisse; denn wenn der hGH-Anstieg schon vor der Operation subnormal war oder ganz fehlte, ist vorauszusehen, daß auch nachher keine normale hGH-Stimulation möglich sein wird. Eine Verschlechterung der Befunde aus GRF-, CRF-Test und IHT war bei fast allen Patienten zu verzeichnen. Ob dies eine irreversible Schädigung durch den Tumor oder als

Operationsfolge darstellt oder ob sich die postoperativ aufgetretenen Defekte zurückbilden, wird sich durch weitere Beobachtung der Patienten zeigen.

Ein Ziel dieser Arbeit war es zu erfahren, ob der GRF-Test einen Vorteil gegenüber dem IHT darstellt. Bei gesunden Probanden bewirkten beide Tests vergleichbar hohe hGH-Anstiege, unter Berücksichtigung der üblichen Streubreite. Beim GRF-Test erreichten die hGH-Spiegel den Maximalwert früher als beim IHT und fielen auch schneller wieder auf den Ausgangswert ab. Um diese Beobachtungen zu standardisieren, war unsere Fallzahl von 4 Probanden allerdings zu klein. Bei einem Drittel der akromegalen Patienten konnte durch GRF ein signifikanter hGH-Anstieg erzielt werden, obwohl das IHT-Ergebnis negativ war. Bei 30% der Patienten, die sowohl auf Insulinhypoglykämie als auch auf GRF ansprechen, war die hGH-Sekretion nach GRF deutlich schneller und höher als im IHT (vgl. 3.2.5.). Der Rest war weder mit GRF noch im IHT zu stimulieren. In keinem Fall konnte hGH zwar im IHT, nicht aber durch GRF stimuliert werden. Das heißt, daß der IHT bei Akromegalie früher eine hGH-Regulationsstörung aufzeigt als der GRF-Test. Deshalb kann man den IHT bei akromegalen Patienten nicht durch den GRF-Test ersetzen, obwohl dieser problemloser durchführbar und für den Patienten weniger belastend ist.

Liegt der Verdacht auf eine Störung des HVL nahe, so kann auch hier das pathologische Ergebnis des GRF-Tests erste Hinweise liefern, da das Wachstumshormon als erstes von einer beginnenden HVL-Insuffizienz betroffen wird. Größere Bedeutung hat der GRF-Test bei der Differentialdiagnose der möglichen Ursachen einer hypothalamisch-hypophysären Insuffizienz; denn in Kombination mit dem IHT ist es in vielen Fällen möglich, den Defekt zu lokalisieren (vgl. 3.3.3.). Außerdem benutzt man den IHT zur Prüfung der Streßfähigkeit des Patienten. Der GRF-Test kann also auch in diesen Fällen den IHT keineswegs ersetzen. Er stellt aber eine wirkungsvolle Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten dar.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Unsere Experimente mit intravenöser Injektion von hpGRF¹⁻⁴⁴ zeigten bei gesunden Probanden eine selektive Stimulation der Wachstumshormon- (= hGH-) Sekretion aus der Hypophyse mit schnellem Anstieg und Abfall. Die hGH-Verläufe wiesen sehr große individuelle Unterschiede auf. Als optimale Testdosis ergaben sich 50 bis 100 µg bzw. 1 µg/kg Körpergewicht.

Im GRF-Test waren hGH-Anstieg und -Abfall schneller erreicht als im Insulin-Hypoglykämie-Test, aber die Maximalwerte vergleichbar hoch.

Die Ergebnisse der bei akromegalen Patienten durchgeführten GRF-Tests zeigten eine größere Heterogenität und durchschnittlich höhere hGH-Peaks als beim Kontrollkollektiv. Bei der Hälfte der Patienten stieg auch der Prolaktinspiegel an. Das GRF-Testergebnis ließ keine Rückschlüsse zu auf Krankheitsdauer, Tumorausdehnung oder Floridität der Akromegalie.

Der Vergleich prä- und postoperativ durchgeführter GRF-Tests kann bei Akromegalie als zusätzlicher Parameter zur Beurteilung des Behandlungserfolgs betrachtet werden zusammen mit dem hGH-Basalwert.

Bei der Diagnostik der HVL-Insuffizienz ist der IHT durch den GRF-Test nicht zu ersetzen, sondern der GRF-Test ist zusammen mit dem CRF-Test eine sinnvolle Ergänzung für die Lokalisation der ursächlichen Störung. Der Vergleich der GRF-Tests vor und nach Operation bringt bei hypothalamisch-hypophysär insuffizienten Patienten keine zusätzliche Information.

Durch den GRF-Test allein kann bei keiner der beiden Patientengruppen die Diagnose bewiesen werden, weil die große physiologische Streubreite der hGH-Verläufe meist keine eindeutige Zuordnung zuläßt.

SUMMARY

Our experiments with intravenous injection of hpGRF¹⁻⁴⁴ in normal subjects showed a rapid increase of hGH serum level followed by a return to basal line value. No other anterior pituitary hormone was stimulated. There was a marked heterogeneity of the hGH response to GRF. Already 50 to 100 µg GRF or 1µg/kg body weight maximally stimulated hGH secretion. Therefore it is indicated as the optimal GRF test dosis.

There was no significant difference between the maximum increase of hGH after GRF and insulin-induced hypoglycemia, but the increase after GRF was more rapid than in hypoglycemia.

The results of GRF tests in acromegalic patients also showed heterogeneity but higher hGH peaks than in normal subjects were observed. In 50% of the patients GRF administration stimulated PRL secretion. There was no correlation between the result of GRF test, duration or activity of disease or tumour expansion.

A comparison of the GRF test before and after transphenoidale surgery in acromegalics can be taken as a further indicator for the success of the therapy together with the basal level of hGH.

In most of the patients with pituitary insufficiency the combination of GRF test, CRF test and insulin-induced hypoglycemia allowed us to localize the disturbance in the pituitary or suprasellar region, but it is not possible to replace hypoglycemia with the GRF test. The comparison of pre- and postoperativ GRF test brought no additional information in these patients.

It was not possible to prove the diagnosis only with the GRF test in any patient group because of the great variability of the hGH response.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Adams E.F., Winslow C.L.J., Mashiter K.
Pancreatic growth hormone releasing factor stimulates growth hormone secretion by pituitary cells
Lancet 1, 1100 (1983)
- (2) Almeida O.F.X., Schulte H.M., Rittmaster R.S., Chrousos R.S., Loriaux D.L., Merriam G.R.
Potency and specificity of a growth hormone releasing factor in a primate and in vitro
J. Clin. Endocrinol. Metab. 58, 309 (1984)
- (3) Böhlen P., Brazeau P., Bloch B., Ling N., Gaillard R., Guillemin R.
Human hypothalamic growth hormone releasing factor (GRF): evidence for two forms identical to tumor derived GRF-44-NH₂ and GRF-40
Biochem. Biophys. Res. Commun. 114, 930 (1983)
- (4) Böhlen P., Brazeau P., Esch F., Ling N., Wehrenberg W.B., Guillemin R.
Human growth hormone-releasing factor and somatostatin from two pancreatic tumours: isolation and characterization
Regul. Peptides 6, 343 (1983)
- (5) Borges J., Gelato M.C., Rogol A.D., Vance M.L., MacLeod R.M., Loriaux D.L., Rivier J., Blizzard R.M., Furlanetto R., Evans W.S., Kaiser D.L., Merriam G.P., Spiess J., Vale W., Thorner M.O.
Effects of human pancreatic tumour growth hormone releasing factor on growth hormone and somatomedin C levels in patients with idiopathic growth hormone deficiency
Lancet 2, 119 (1983)

- (6) Brazeau P., Ling N., Böhlen P., Esch F., Ying S., Guillemin R.
Growth hormone releasing factor, Somatocrinin, releases pituitary growth hormone in vitro
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79, 7909 (1982)
- (7) Brazeau P., Ling N., Esch F., Bahlen P., Mougin J., Guillemin R.
Somatocrinin (growth hormone releasing factor) in vitro bioactivity; Ca^{++} involvement, cAMP mediated action and additivity with PGE_2
Biochem. Biophys. Res. Commun. 109, 588 (1982)
- (8) Buse J., Buse M.G., Roberts W.J.
Eosinophilic adenoma of the pituitary and carcinoid tumor of the rectosigmoid area
J. Clin. Endocrinol. Metab. 21, 735 (1961)
- (9) Cronin M.J., Rogol A.D., MacLeod R.M., Keefer D.A., Login I.S., Borges J., Thorner M.O.
Biological activity of a growth hormone-releasing factor secreted by a human tumor
Am. J. Physiol. 244, E 346 (1983)
- (10) Deuben R.R., Meites J.
Stimulation of pituitary growth hormone release by a hypothalamic extract in vitro
Endocrinology 74, 408 (1964)
- (11) Franz J., Haselbach C.H., Libert O.
Studies of the effect of hypothalamic extracts on somatotrophic pituitary function
Acta Endocrinol. (Copenhagen) 41, 336 (1962)

- (12) Frohman L.A., Szabo M., Berelowitz M., Stachura M.E.

Partial purification and characterisation of a peptide with growth hormone releasing activity from extrapituitary tumours in patients with acromegaly

J. Clin. Invest. 65, 43 (1980)

- (13) Gelato M.C., Pescovitz O., Cassoria F., Loriaux D.L., Merriam G.R.

Effects of a growth hormone releasing factor in man

J. Clin. Endocrinol. Metab. 57, 674 (1983)

- (14) Gick G.G., Zeytinoglu F.N., Esch F., Bancroft F.C.

Effect of growth hormone releasing factor on pituitary growth hormone release and GH-mRNA levels in vitro

Endocrinology 112, A 852 (1983)

- (15) Grossman A., Savage M.O., Wass J.A.H., Lytras N., Sueiras-Diaz J., Coy D.H., Besser G.M.

Growth hormone releasing factor in growth hormone deficiency: demonstration of a hypothalamic defect in growth hormone release

Lancet 2, 137 (1983)

- (16) Gubler U., Monahan J.J., Lomedico P.T., Bhatt R.S., Collier K.J., Hoffmann B.J., Böhlen P., Esch F., Ling N., Zeytin F., Brazeau P., Poonian M.S., Gage L.P.

Cloning and sequence analysis of cDNA for the precursor of human growth hormone-releasing factor, somatocrinin

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80, 4311 (1983)

- (17) Guillemin R.

A summary of current studies with Somatocrinin, growth hormone releasing factor

Clin. Res. 31, 338 (1983)

- (18) Guillemin R., Brazeau P., Böhlen P., Esch F., Ling N., Wehrenberg W.B., Bloch B., Mougin C., Zeytin F., Bourd A.

Somatocrinin, the growth hormone releasing factor

Rec. Progr. Horm. Res. 40, 233 (1984)

- (19) Guillemin R., Brazeau P., Volen P., Esch F., Ling N., Warenburg W.

Growth hormone releasing factor from a human pancreatic tumour that caused acromegaly

Science 218, 585 (1982)

- (20) Lamberts S., Verleun T., Oosterom R.

The interrelationship between the effects of Somatostatin and human pancreatic growth hormone releasing factor on GH-release by cultured pituitary tumor cells from patients with acromegaly

J. Clin. Endocrinol. Metab. 58, 250 (1984)

- (21) Ling N., Brazeau P.

Structure activity relationship in the molecule of hpGRF, growth hormone releasing factor

Endocrinology 112, A 860 (1983)

- (22) Ling N., Esch F., Böhlen P., Brazeau P., Wehrenberg W.B., Guillemin R.

Isolation, primary structure, and synthesis of human hypothalamic Somatocrinin: growth hormone-releasing factor

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 4302 (1984)

- (23) Losa M., Stalla G., Müller O.A., v.Werder K.

Human pancreatic growth hormone-releasing factor (hpGRF): dose - response of GRF- and GH-levels

Klin. Wochenschr. 61, 1249 (1983)

- (24) Martin J.B.

Growth hormone releasing factor

Brain Peptides 976 (1983)

- (25) Müller O.A., Dörr H.G., Hagen B., Stalla G., v.Werder K.

Corticotropin releasing factor (CRF)-stimulation test in normal controls and patients with disturbances of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis

Klin. Wochenschr. 60, 1485 (1982)

- (26) Müller O.A., Lusa M., Oeckler R., v.Werder K.

CRF- and GRF-stimulation tests in patients with hypothalamic disorders

Acta endocrinol. (Kbh) suppl. 264, 33 (1984)

- (27) Penny E.S., Penman E., Price J., Rees L.H., Sopwith A.M., Wass J.A.H., Litras N., Besser G.M.

Circulating growth hormone releasing factor concentrations in normal subjects and patients with acromegaly

Brit. Med. J. 289, 453 (1984)

- (28) Reichlin S.

Growth and the hypothalamus

Endocrinology 67, 760 (1960)

- (29) Rivier J., Spiess J., Thorner M., Vale W.

Characterization of a growth hormone-releasing factor from a human pancreatic islet tumor

Nature 300, 276 (1982)

- (30) Rosenthal S.M., Schriock E.A., Kaplan S.L., Guillemin R., Grumbach M.M.

Synthetic human pancreas growth hormone-releasing factor (hpGRF¹⁻⁴⁴-NH₂) stimulates growth hormone secretion in normal men

J. Clin. Endocrinol. Metab. 57, 677 (1983)

- (31) Saito A., Saito S., Yamazaki R., Hosoe E.

Clinical value of radioimmunoassay of plasma growth hormone-releasing factor

Lancet 2, 401 (1984)

- (32) Sassolas G., Chayvialle J.A., Partensky C., Berger G., Trouillas J., Berger F., Claustrat B., Cohen R., Girod C., Guillemin R.

Acromégalie, expression clinique de la production de facteurs de libération de l'hormone de croissance (GRF) par une tumeur pancréatique

Acta Endocrinol. (Paris) 44, 347 (1983)

- (33) Shalet S.M., Beardwell C.G., Macfarlane J.A., Ellison M.L., Norman C.M., Rees L.H., Hughes M.

Acromegaly due to production of a growth hormone releasing factor by a bronchial carcinoid tumour

Clin. Endocrin. 10, 61 (1979)

- (34) Shibasaki T., Kiyasawa Y., Masuda A., Nakahara M., Imaki T., Wakabayashi J., Demura H., Shizume K., Ling N.

Distribution of growth hormone releasing hormone-like immunoreactivity in human tissue extracts

J. Clin. Endocrinol. Metab. 59, 263 (1984)

- (35) Shibasaki T., Shizume K., Masuda A., Nakahara M., Hizuka N., Miyakawa M., Takano K., Demura H., Wakabayashi J., Ling N.

Plasma growth hormone response to growth hormone-releasing factor in acromegalic patients

J. Clin. Endocrinol. Metab. 58, 215 (1984)

- (36) Shibasaki T., Shizume K., Nakahara M., Masuda A., Jibiki K., Demura H., Wakabayashi M., Ling N.

Age-related changes in plasma growth hormone response to growth hormone-releasing factor in man

J. Clin. Endocrinol. Metab. 58, 212 (1984a)

- (37) Sönkens P.H., Ayres A.B., Braimbridge M., Corrin B., Davies D.R.

Acromegaly caused by pulmonary carcinoid tumours

Clin. Endocrin. 5, 503 (1976)

- (38) Takano K., Hizuka B., Shizume K., Asakawa K., Miyakawa M., Hirose N., Shibasaki T., Ling N.

Plasma growth hormone (GH) response to GH-releasing factor in normal children with short stature and patients with pituitary dwarfism

J. Clin. Endocrinol. Metab. 58, 236 (1984)

- (39) Thorner M.O., Frohman L.A., Leong D.A., Thominet J., Downs T., Hellmann P., Chitwood J., Vaughan J.M., Vale W., Besser G.M., Litras N., Edwards C.R.P., Schaff M., Gelato M., Krieger D.T., Marcovitz S., Kuarte E., Boyd A.E., Malarkey W.B., Blackard W.G., Pringleau G., Melmed S., Charest N.J.

Extrahypothalamic growth hormone releasing factor (GRF) secretion is a rare cause of acromegaly: plasma GRF levels in 177 acromegalic patients

J. Clin. Endocrinol. Metab. 59, 846 (1984)

- (40) Thorner M.O., Perryman R.L., Cronin M.J., Rogol A.D., Drazin M., Johanson A., Vale W., Horvath E., Kovacs K.

Somatotroph hyperplasia: successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumour secreting a growth hormone-releasing factor

J. Clin. Invest. 70, 965 (1982)

- (41) Thorner M.O., Reschke J., Chitwood J., Rogol A.D., Furlanetto R., Rivier J., Vale W., Blizzard R.M.

Acceleration of growth in two children treated with human growth hormone releasing factor

N. Engl. J. Med. 312, 4 (1985)

- (42) Thorner M.O., Rivier J., Spiess J., Borges J.L.C., Vance M.L., Bloom S.R., Rogol A.D., Cronin M.J., Kaiser D.L., Evans W.S., Webster J.D., MacLeod R.M., Vale W.

Human pancreatic growth hormone-releasing factor selectively stimulates growth hormone secretion in man

Lancet 1, 24 (1983)

- (43) Webb C.B., Thominet J.L., Frohman L.A.

Ectopic growth hormone releasing factor stimulates growth hormone release from human somatotroph adenomas in vitro

J. Clin. Endocrinol. Metab. 56, 417 (1983)

- (44) Wehrenberg W.B., Brazeau P., Luben R., Ling N., Guillemin R.

A noninvasive functional lesion of the hypothalamo-pituitary axis for the study of growth hormone-releasing factor

Neuroendocrinology 36, 489 (1983)

- (45) v.Werder K.

Wachstumshormon- und Prolaktinsekretion des Menschen
Manuskript

Urban u. Schwarzenberg, München Berlin Wien 1975

- (46) v.Werder K., Losa M., Müller O.A., Schweiberer L., Fahlbusch R.,
Del Pozo E.

Treatment of metastazing GRF-producing tumour with a long-
acting somatostatin analogue

Lancet 2, 282 (1984)

- (47) v.Werder K., Müller O.A., Hartl R., Losa M., Stalla G.

Growth hormone releasing factor (hpGRF)-stimulation test in
normal controls and acromegalic patients

J. Endocrinol. Invest. 7, 185 (1984)

- (48) Wood S.M., Ching J.L.C., Adams E.F., Webster J.D., Jopling F.,
Mashiter K., Bloom S.R.

Abnormalities of growth hormone release in response to human
pancreatic growth hormone releasing factor (GRF¹⁻⁴⁴) in acrome-
galy and hypopituitarism

Brit. Med. J. 286, 1687 (1983)

- (49) Zafar S.M., Mellinger R.C., Fine G., Szabo M., Frohman L.A.

Acromegaly associated with a bronchial carcinoid tumor: evi-
dence for ectopic production of growth hormone-releasing
activity

J. Clin. Endocrinol. Metab. 48, 66 (1979)

Mein Dank gebührt Herrn Prof. Dr. K. von Werder, der mir das Thema zur Verfügung stellte und meine Arbeit jederzeit mit kritischem Interesse unterstützte.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. M. Losa bedanken, der sich immer Zeit nahm für die bei der Arbeit auftretenden Probleme und mich dabei freundschaftlich beriet.

Weiterhin bedanke ich mich bei den Damen im Labor, Fr. L. Bock und Fr. A. Buchner, für ihre Hilfsbereitschaft und bei Fr. F. Haag für die Anfertigung der Fotografien.

Außerdem möchte ich meinem Bruder Matthias danken für die ausdauernde Hilfe beim Tippen der Arbeit.

LEBENS LAUF

Hartl, Regina Maria

Am 26. Nov. 1959 wurde ich als erstes von drei Kindern von Matthias und Marianne Hartl in Moosburg geboren.

Sept. 1966 bis Juli 1970	Volksschule Moosburg
Sept. 1970 bis Juni 1979	Dom - Gymnasium Freising
Nov. 1979 bis April 1986	Medizinstudium an der Ludwig - Maximilians - Universität München
April 1986	Staatsexamen

Mit der vorliegenden Arbeit begann ich im Februar 1983 im Labor für Experimentelle Endokrinologie der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig - Maximilians - Universität München.

